

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Docteur CARRIEU

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

A Monsieur le Professeur Agrégé DUCAMP

G. MONTEUX.

INTRODUCTION

L'idée de ce travail nous a été donnée peu après l'importante communication du D^r Roux, au 8^e Congrès international d'Hygiène et de Démographie de Buda-Pest, le 1^{er} septembre 1894. Nous nous sommes mis à l'œuvre dès cette époque ; nous avons suivi à l'hôpital l'application du nouveau traitement, dans le service de M. le professeur Carrieu, depuis le mois d'octobre dernier. Car on s'est occupé à Montpellier, à peine la découverte du savant Français fut-elle connue, de créer un Institut sur le modèle de l'Institut Pasteur, capable de fournir le précieux médicament et, en attendant son installation, sous la haute direction de MM. les professeurs Carrieu et Kiener, on a immunisé immédiatement deux chevaux : à l'heure actuelle, le laboratoire d'anatomie pathologique possède du sérum ; nous avons pu là nous rendre compte de tous les détails de préparation.

Nous avons dû également faire de nombreuses recherches bibliographiques qui ont été la partie la plus ardue de notre tâche, rendue chaque jour plus pénible par la quantité considérable de notes et d'ouvrages qui n'ont cessé de paraître sur la question. A la suite du D^r Roux, on a publié pas mal de statistiques, on a étudié de plus près la méthode, tant en France qu'à l'étranger. Nous nous proposons d'exposer ces résultats et de présenter un tableau aussi exact et aussi complet que possible de la sérothé-

rapie de la diphtérie à l'heure actuelle. Nous ne nous dissimulons pas la difficulté de notre entreprise, pour laquelle nous faisons appel à toute la bienveillance de nos Juges.

Nous développerons successivement :

- 1° Des généralités sur l'immunité et la sérothérapie ;
- 2° L'histoire de la sérothérapie ;
- 3° Les étapes de la sérothérapie antidiphtérique ;
- 4° L'exposé de la méthode (préparation du sérum, effets des injections) ;
- 5° Les accidents observés ;
- 6° La trachéotomie, l'intubation et le traitement local avec l'emploi du sérum ;
- 7° Les résultats.

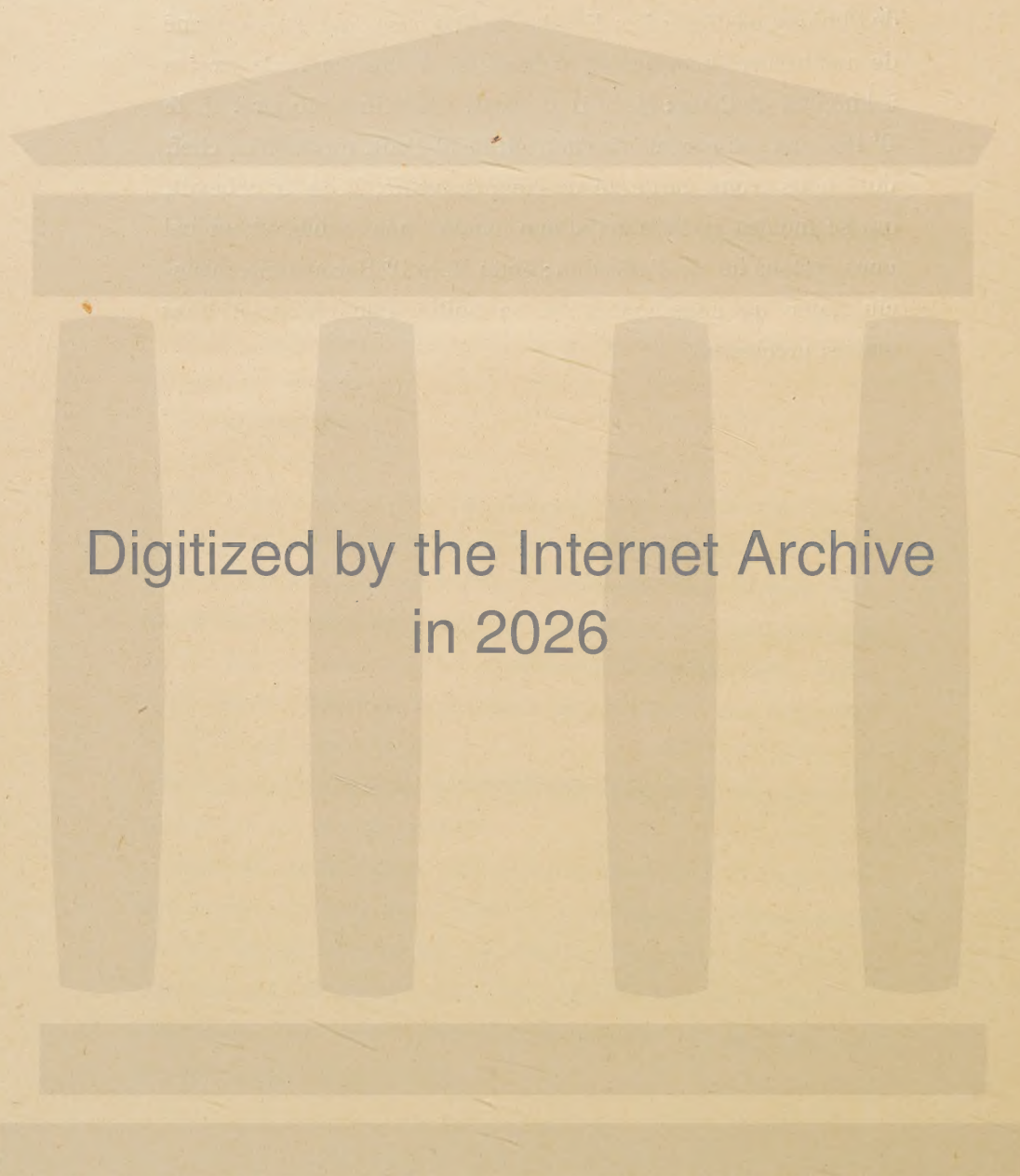
Enfin, nous indiquerons les principaux ouvrages auxquels nous avons puisé pour la rédaction de ces divers chapitres.

Nous remercions vivement M. le professeur Cassieu des renseignements qu'il a bien voulu nous donner et de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse. Nous n'oublierons jamais les leçons de ce Maître qui fut toujours plein de sollicitude à notre égard.

Nous remercions aussi M. le professeur Kiener d'avoir mis son laboratoire à notre disposition.

Nous devons une large part de reconnaissance à M. le professeur agrégé Ducamp pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté pendant le cours de nos études. Chef de Clinique, il a guidé nos premiers pas à l'hôpital ; c'est à lui que nous devons le sujet de notre thèse. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici nos sentiments de gratitude.

Nous ne saurions non plus oublier : M. le D^r Mossé, professeur de Clinique médicale à la Faculté de Toulouse, qui nous a donné de nombreuses marques de sympathie, et nos chefs de service à l'hôpital de Cette : M. le D^r Cathala, médecin honoraire, M. le D^r Ducloux, chirurgien en chef, M. le D^r Petit, médecin en chef, dont nous avons gardé le meilleur souvenir, M. le D^r Scheydt, qui se montra pour nous d'une bonté inépuisable, et auquel nous restons lié par l'affection ; enfin M. le D^r Hermantier, médecin major, qui nous honora de son amitié et dont la société nous était si précieuse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555606_0018

LA

SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE

CHAPITRE PREMIER

Généralités: Immunité, Vaccins, Sérothérapie.

Il convient, avant d'aborder l'étude de la sérothérapie antidiphtérique, de dire ce qu'est l'immunité et comment on en explique le mécanisme ; ces notions nous ont paru indispensables à connaître pour montrer le lien qui unit la nouvelle méthode aux divers procédés employés pour conférer l'état réfractaire ; aussi leur avons-nous consacré tout un chapitre.

L'immunité est la résistance d'un être vivant aux influences pathogènes, c'est un phénomène vital au premier chef, impliquant l'idée de lutte de la part de l'organisme. Elle est relative, contingente, variable. Depuis l'immunité absolue, jamais réalisée dans la nature, jusqu'à la réceptivité, il y a beaucoup d'intermédiaires. L'homme présente une immunité relative pour la tuberculose, par rapport au cobaye. Toutes sortes de causes peuvent la modifier : le froid, la chaleur, le surmenage, le jeûne,

l'âge, le sexe, les diathèses. Enfin, elle comporte des différences nombreuses, si l'on compare les classes, les genres, les espèces, les races, les individus.

Mais, à côté de l'immunité naturelle, héréditairement transmise, à laquelle s'appliquent surtout ces données, il y a l'immunité acquise.

Elle peut être acquise, spontanée. Certaines maladies, les fièvres éruptives en particulier, par une première atteinte, mettent à l'abri d'une récurrence.

Elle peut être provoquée. L'idée d'amener l'état réfractaire, en donnant une maladie légère, a été mise en pratique depuis des siècles. C'est ainsi qu'on faisait la variolisation et que Jenner inocula le cow-pox.

L'ensemble des moyens employés pour conférer l'immunité constitue l'immunisation, qu'il ne faut pas confondre avec la vaccination. On a prêté à ce dernier mot une signification un peu trop générale, ainsi que le fait justement remarquer le Dr Achalme. La vaccination est un moyen d'immuniser, mais ce n'est pas le seul ; elle suppose une modification plus ou moins accentuée de l'état général, se traduisant par une réaction : l'immunisation peut avoir lieu sans cela. Enfin le vaccin est sans action sur le microbe et ses produits ; la substance immunisante agit sur les deux.

Si l'on jette un regard d'ensemble sur les moyens de préserver artificiellement un animal d'une maladie virulente, on voit qu'on peut les ranger sous deux chefs :

- 1° L'inoculation d'un microbe pathogène ou de ses produits.
- 2° L'injection de sérum d'un animal, rendu réfractaire à la maladie dont on veut préserver un autre animal, ou naturellement réfractaire à cette maladie.

La première méthode est due à Pasteur et à ses élèves : elle a

vu le jour avec la Bactériologie. Ainsi que l'a nettement résumé M. Rodet, dans la *Revue de Médecine*, on atténue les effets d'un virus normal : 1° En n'en introduisant qu'une petite quantité ou en choisissant la voie d'introduction. Chauveau a vacciné de la première façon contre le charbon, Emmerich contre le rouget des pores. Si, d'un autre côté, on inocule un microbe dans tel ou tel tissu, on le rend plus ou moins pathogène. Exemple : le charbon symptomatique, mortel lorsqu'il est injecté dans les tissus, a des effets moins graves quand il pénètre par le sang.

2° En employant un virus atténué par l'oxygène, la chaleur, comme Toussaint l'a fait pour le charbon, la lumière, l'électricité, les antiseptiques, les milieux de culture artificiels, les cultures anciennes (Pasteur ; choléra des poules), la dessiccation, comme pour la rage, etc., etc.

La seconde méthode constitue la sérothérapie. Elle a pris une grande importance, depuis la belle découverte de Roux, et semble appelée à un brillant avenir. Nous n'avons plus seulement en elle un vaccin qui prémunit, mais un remède qui guérit, et si, comme l'a dit Charrin. « Deux grandes thérapeutiques permettent l'intervention au cours des infections : la thérapeutique préventive, qui vise à l'état réfractaire, la thérapeutique curative, qui s'adresse à la maladie en évolution », elle est en mesure d'assurer ce double résultat.

Comment le sérum d'un animal immunisé exerce-t-il un pouvoir prophylactique et curateur dans les maladies infectieuses ? Pour résoudre ce problème, il nous faut examiner au préalable les diverses théories qu'on a émises pour expliquer le mécanisme de l'immunité.

Ces théories sont nombreuses. Nous n'insisterons pas sur celle de l'épuisement, basée sur une expérience de Pasteur à propos du choléra des poules et d'après laquelle un microbe cesserait de se développer par épuisement du milieu nutritif : elle est en contradiction avec les faits.

Chauveau invoqua alors une substance ajoutée, nuisible à la vie des bactéries, et sécrétée par elles. Les expériences de Bouchard, prouvant l'élimination rapide des substances vaccinales, et la lenteur avec laquelle s'établit l'état réfractaire, ne sont pas favorables à cette idée.

Beumer, Arloing, essayèrent alors d'expliquer l'immunité naturelle par l'indifférence aux toxines, l'immunité acquise par l'accoutumance aux poisons bactériens. Lorsque Charrin eut montré que la toxine du bacille pyocyanique était sensible pour les cobayes vaccinés auxquels on l'injectait, et que Chauveau, Gamaleia, eurent obtenu les mêmes effets pour d'autres animaux, le système fut rejeté, malgré la tentative que fit Gamaleia pour le régénérer, en prétendant—hypothèse toute gratuite d'ailleurs—que les vaccins chimiques différaient des poisons naturels, et que les animaux étaient seulement insensibles à ces derniers.

Restent deux grandes théories, qui partagent actuellement le monde scientifique ; la théorie cellulaire et la théorie humorale, sur lesquelles nous nous étendrons un peu plus.

Théorie humorale. — La cause de la résistance naturelle ou acquise à l'infection réside dans la propriété des humeurs de tuer les bactéries. Ce pouvoir microbicide du sang, entrevu par Christmas, fut établi par Grohmann, Fodor, Flügge, Nüttal, Nissen, Büchner et Behring. On peut citer, parmi les principaux faits qui ont servi à prouver cette action destructive des humeurs, le sang du rat blanc, qui tue la bactérie charbonneuse, pour laquelle cet animal est naturellement réfractaire.

Le sang et le sérum des cobayes vaccinés contre le vibron avicide empêche le développement de ce microbe, alors que celui des non vaccinés n'est pas microbicide (Behring et Nissen).

Behring attribue à son alcalinité considérable cette qualité du sang du rat blanc. Pour Büchner, c'est à des substances albuminoïdes, alexines ou protéines de défense, que contient le sang,

qu'est due la propriété bactéricide. Emmerich croit à une combinaison des bactéries avec des produits sécrétés par l'organisme, appelés immunotoxiprotéines.

Ce pouvoir bactéricide a-t-il l'importance qu'on lui donne et peut-il rendre suffisamment compte du phénomène de l'immunité ?

M. Metschnikoff, l'adversaire de la théorie humorale, a accumulé contre elle de nombreux arguments. Il a pu vaincre la résistance du rat blanc vis-à-vis du charbon ; Sanarelli a obtenu des cultures avec le sang des cobayes vaccinés contre le vibron avicide. «Cen'est, dit Metschnikoff, que dans des cas exceptionnels que la propriété bactéricide des humeurs est en corrélation avec l'immunité ». Ainsi le sérum des moutons vaccinés contre le charbon, pas plus que celui des animaux réfractaires au pneumocoque, n'est mortel pour ces deux microbes. Stern a montré que, dans la convalescence de la fièvre typhoïde, le sang était loin d'être bacillicide, tandis qu'il l'était chez l'homme sain. Enfin les spores ne sont pas détruites par les humeurs.

Si l'on opère, non plus *in vitro*, mais directement sur les animaux, le désaccord est encore plus manifeste entre les faits et la théorie.

Quant à la signification de cette mort des bactéries, Metschnikoff l'explique par un changement brusque de milieu : on l'observe, en se servant de bouillons de culture neufs, ou de liquides variés. C'est ainsi que Wurtz, ensemençant des bactériidies charbonneuses sur de l'albumine de l'œuf, les vit périr toutes.

La formation d'alexines est donc très problématique, il faudrait l'admettre aussi dans ces cas. D'ailleurs, si ces alexines sont sécrétées par les leucocytes, comme le veulent les partisans de la théorie humorale, on formule une théorie cellulaire. L'hypothèse d'Emmerich sur les immunotoxiprotéines ne repose sur rien.

On a voulu voir alors, non une propriété bactéricide, mais une

atténuation par les humeurs. Bouchard et ses élèves ont soutenu en France cette autre théorie.

On s'est appuyé sur une observation de Metschnikoff que les bacilles charbonneux perdaient leur virulence dans le sang des moutons vaccinés. Roger fit la même remarque à propos du streptocoque, qui, ensemencé dans le sérum des vaccinés, ne donnait plus qu'une affection légère. Charrin et Roger opérèrent avec le pyocyanique sur des cobayes dont ils injectèrent le sérum, quelques jours après les avoir inoculés, à d'autres cobayes : ceux-ci résistèrent davantage à la maladie pyocyanique. Mais M. Metschnikoff a démontré que cette atténuation *in vitro* n'était qu'apparente : les bactéries, séparées par filtration, redeviennent virulentes. L'organisme des réfractaires, M. Roux l'a formulé en règle générale au Congrès de Londres, augmente la virulence des microbes. Enfin, avec le pyocyanique, Charrin et Roger introduisent un facteur important, le sérum, qui jouit du pouvoir préventif.

Bouchard admit alors, chez les réfractaires, une absence des sécrétions du microbe inoculé ; d'où action du centre vasodilatateur, pouvant librement s'exercer et permettant la diapédèse. Cette opinion repose sur les expériences de Charrin sur le pyocyanique qui, après un séjour de 40 minutes sous la peau des lapins vaccinés, est incapable de produire du pigment. Mais cela a été reconnu inexact par Metschnikoff, et cette théorie n'expliquerait pas d'ailleurs l'immunité chez les êtres dépourvus de système nerveux.

La découverte de la propriété antitoxique des humeurs des animaux immunisés contre la diphtérie et le tétanos vint apporter aux humoristes de nouveaux arguments. Behring, en effet, trouva que le sang et le sérum des animaux rendus réfractaires à ces maladies détruisaient la toxine *in vitro* et qu'injectés à d'autres animaux, ils pouvaient prévenir l'affection et même guérir. L'immunité semblait donc due à la substance de nature

inconnue, capable de détruire les poisons bactériens et appelée antitoxine.

Mais ici encore s'élèvent des objections. Les animaux naturellement réfractaires à la diphtérie et au tétanos n'ont généralement pas cette propriété destructive des humeurs. De plus, Vaillard a pu vacciner des animaux contre le tétanos, par l'inoculation du bacille de Nicolaïer, mélangé à de l'acide lactique, sans amener des modifications dans leur sérum. La théorie antitoxique ne s'applique pas du reste aux autres maladies infectieuses, pour lesquelles il n'y a aucun rapport entre l'immunité et le pouvoir antitoxique, ainsi qu'on l'a démontré pour le choléra-hog, le vibron de Metschnikoff, etc...

Théorie cellulaire. — Metschnikoff en est le promoteur. La défense de l'organisme est surtout exercée par les phagocytes : leucocytes polynucléés et mononucléés, cellules endothéliales des vaisseaux et des séreuses lymphatiques. Dans l'immunité naturelle, les leucocytes sont attirés par les microbes qu'ils englobent ; dans l'immunité acquise, cette attraction, qui n'avait pas lieu auparavant, a été obtenue par une sorte d'éducation. Ce phénomène a reçu le nom de chimiotaxie ; il a été scientifiquement établi par Massart, Bordet, Gabritchevsky. Dans la réceptivité, les toxines microbiennes ont sur les leucocytes une chimiotaxie négative c'est-à-dire répulsive. Plus l'immunité est accusée, plus les leucocytes sont actifs, car ils ont aussi leur sensibilité propre, et plus la phagocytose est énergique.

Il y a hyperleucocytose dans toutes les infections, même pour la diphtérie, ainsi que l'a prouvé récemment M. Gabritchevsky. L'englobement des bactéries est instantané, d'après les travaux de Wérigo : les microbes sont bien en vie lorsqu'ils deviennent la proie des phagocytes et ne produisent pas, suivant l'expression imagée de Flügge, « l'impression de tombes, apparaissant, derrière la ligne de bataille, après l'achèvement de la

lutte. » Metschnikoff l'a prouvé, soit en colorant à la vésuvine les microbes englobés, soit en les transportant dans un bouillon de culture.

L'exception, invoquée par Lubarsch, des cellules de la grenouille pour le bacille de la septicémie des souris a été, d'après Metschnikoff, réfutée par M. Mesnil, dans une étude qui doit paraître dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. Même pour la péritonite des cobayes, malgré l'assertion de Pfeiffer, l'action phagocytaire est constante. Si, comme l'ont fait Vaillard et Rouget, on soustrait des spores, en les enveloppant dans du papier buvard, à l'arrivée des leucocytes dans l'organisme d'un animal, on a une génération de bactéries, que n'empêche pas la sérosité qui imbibé cependant le papier. Nous admettons donc la théorie des Phagocytes comme s'appliquant à presque tous les cas, sans rejeter pourtant le rôle des humeurs, car il ne faut pas oublier que c'est dans le sang que se livre la lutte entre les bactéries et les leucocytes, et que le fait du pouvoir préventif du sérum est sorti de ces discussions.

Pouvons-nous maintenant expliquer le mode d'action des injections thérapeutiques et prophylactiques de sérum d'immunisés dans les maladies infectieuses ?

Nous avons vu que le sang et le sérum des animaux, rendus réfractaires au tétanos et à la diphtérie, étaient antitoxiques : Calmette, Phisalix et Bertrand ont établi qu'il en était de même pour ceux qu'on a rendus immuns vis-à-vis le venin des serpents ; Ehrlich l'a aussi expérimenté pour les poisons végétaux : l'abrine, la ricine. Mais, dans les autres maladies infectieuses, on ne constate pas ce pouvoir antitoxique; le sérum protège, non par destruction de la toxine, mais par obstacle à la virulence du microbe de s'exercer librement. De plus le sérum thérapeutique n'a pas la spécificité qu'on lui croyait au début. M. Duntzmann a constaté que le sérum des animaux immunisés vis-à-vis du charbon symptomatique agit sur le bacille de la septicémie aiguë ; le

sérum de l'homme sain, et quelquefois celui du cheval, possède, suivant Pfeiffer, un pouvoir immunisant vis-à-vis de l'infection cholérique intra-péritonéale. Les antitoxines sont des produits cellulaires et non le résultat de la transformation de la toxine. Roux et Vaillard ont, en effet, pu retirer d'un lapin vacciné contre le tétanos, de grandes quantités de sang sans amoindrir le pouvoir antitoxique du sérum. De plus, avec la même quantité de toxine, suivant la façon dont on l'emploie, on a un sérum plus ou moins actif. En faveur de l'origine cellulaire de l'antitoxine, citons la remarque de F. Klemperer, qui a vu que le jaune d'œuf de la poule immunisée était antitoxique et non le blanc : les cellules qui produisent l'antitoxine sont probablement, d'après M. Roux, les mêmes qui englobent les microbes.

Mais le sérum antitoxique lui-même n'est pas spécifique. Ainsi, le sérum d'un cheval immunisé contre le tétanos, mélangé à du venin de cobra, le rend inoffensif (Calmette. Travail du Laboratoire de M. Metschnikoff) : celui des lapins vaccinés contre la rage est antivenimeux. « Je pourrais, dit Roux, donner encore d'autres exemples de l'action d'une antitoxine sur plusieurs poisons. Ceux dont je viens de parler nous montrent sous un aspect nouveau cette question déjà si attrayante de la sérothérapie. »

Il semble donc que le sérum des animaux immunisés agisse sur les éléments cellulaires. Ce qui vient à l'appui de cette manière de voir, c'est cet exemple des cobayes neufs, qu'une dose de sérum protège de la diphtérie, tandis que cette même dose est incapable de sauver des cobayes auxquels on a antérieurement injecté de la toxine : chez les premiers, les cellules répondent à l'action stimulante du sérum, chez les autres, déjà impressionnés par le poison, elles demeurent insensibles et se laissent intoxiquer. Dans le tétanos, la diphtérie, l'abrine, la ricine, le venin des serpents, les cellules, grâce aux antitoxines qu'elles secrètent et qui détruisent la toxine, ne sont pas impressionnées ; on ignore comment se passe ce phénomène intime. Dans les autres maladies

microbiennes, le sérum rend les phagocytes plus aptes à englober et tuer les bactéries. « Il n'est, dit M. G. Pouchet, peut-être ni prématuré ni excessif de prévoir, dès à présent, la possibilité d'obtenir, avec ce que nous avons appelé les toxines de chaque maladie infectieuse, une substance définie, agissant d'une façon spécifique sur les éléments figurés, pour les stimuler à détruire ou à annihiler le poison constituant en quelque sorte l'essence de cette maladie. C'est peut-être même par des considérations de cet ordre que l'on arrivera à interpréter l'action spécifique du mercure sur le virus syphilitique, de la quinine sur les manifestations du paludisme. »

Les bons effets des injections de sérum simple et de sang de chien et de mouton dans la tuberculose s'expliquent par une action stimulante sur les cellules, mais pourraient peut-être aussi avoir une signification analogue à celle que l'on attribue au sérum préventif et curateur : les humeurs des réfractaires contiennent normalement des albumoses toxiques, groupe dans lequel rentrent vraisemblablement les poisons bactériens. Est-il donc surprenant que le sérum de ces réfractaires, introduit chez un animal infecté, le guérisse, soit en amenant la production d'antitoxine, soit en excitant ses éléments cellulaires à la résistance ? Les résultats obtenus par M. Bertin, de Nantes, en traitant les diphtériques par le sérum de cheval non immunisé ne sauraient avoir d'autre explication.

CHAPITRE II

Historique de la sérothérapie.

On ne doit pas voir les origines lointaines de la méthode dans la transfusion du sang, faite la première fois par Denis, en 1667, et remise en honneur, au commencement de ce siècle, par James Blundell, qui la pratiqua avec succès, en septembre 1825, sur une accouchée. Car le but qu'on se proposait était bien différent ; il s'agissait en effet d'un élément reconstituant apporté à un organisme affaibli par l'hémorrhagie ou la cachexie : nous sommes loin d'un remède contre une maladie infectieuse.

Les premières tentatives faites dans ce véritable sens sont celles que Maurice Raynaud communiqua à l'Académie de Médecine en 1877 et qu'il publia deux ans après. Raynaud retira 150 gram. de sang de la jugulaire d'une génisse en éruption vaccinale et transfusa ce sang dans la jugulaire d'une génisse qui n'avait jamais eu le cow-pox ; 28 jours après, on essaya vainement d'inoculer la vaccine à cette génisse. Les tentatives pour conférer l'immunité vaccinale aux enfants échouèrent toutes. Mais, comme le fait remarquer M. Richet, « cette expérience est très différente des expériences d'hématothérapie telles que nous les comprenons aujourd'hui ; car il avait pris comme animal transfuseur un animal en pleine maladie aiguë et par conséquent introduit, en même temps que le sang, des micro-organismes vivants et actifs ».

En 1881, dans son cours de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris, M. le professeur C. Richet, à propos de l'observa-

tion de Chauveau sur la résistance des moutons algériens au charbon, pour lequel les moutons français étaient très sensibles, s'exprimait ainsi : « Qui sait si l'injection du sang d'un mouton algérien à un mouton français ne le rendrait pas rebelle à l'inoculation charbonneuse ? Ce serait une bien intéressante expérience à tenter ».

Une expérience analogue fut faite en 1884 par M. Rondeau, préparateur de M. le professeur Richet. Il injecta à des moutons, pour les rendre réfractaires au charbon, du sang de chien dans le système veineux, le chien ayant l'immunité pour la maladie charbonneuse. Cette expérience, pratiquée sur 2 moutons, ne réussit pas, grâce à des difficultés techniques. Aussi Rondeau ne fit-il part de sa tentative à la Société de Biologie que le 6 décembre 1890, alors que l'hémathérapie avait fait ses preuves.

Les importants travaux de MM. Richet et Héricourt sont les premiers essais d'hémathérapie à rapprocher du traitement par le sérum.

Dans une note présentée, le 29 octobre 1888, à l'Académie des Sciences sur un microbe pyogène et septique et sur la vaccination contre ce microbe, ces auteurs disaient : « Nous avons pu imaginer un procédé nouveau (transfusion péritonéale de sang de chien à des lapins), procédé qui amène aussi la vaccination ». Une deuxième note, lue par M. Verneuil, le 5 novembre 1888, à l'Académie des Sciences, est plus explicite.

Le staphylococcus pyosepticus est une bactérie, un peu différente du staphylococcus pyogenes albus, trouvée dans une tumeur carcinomateuse chez le chien. Ce microbe produit une maladie très grave chez le lapin, le chien lui est réfractaire. MM. Richet et Héricourt eurent l'idée de transfuser 30 à 35 gram. de sang de chien dans le péritoine des lapins. « Le 4 octobre, 7 lapins sont inoculés avec 4 gouttes de culture du S. pyosepticus : 6 ont reçu, quarante-huit heures auparavant, du sang de chien dans le péritoine. Le témoin meurt moins de vingt heures après l'inoculation.

Des 6 autres, 3 meurent, l'un cinquante heures, l'autre soixante-dix heures, le troisième quatre-vingt dix heures après l'inoculation. Les trois autres survivent ; ils sont encore vivants aujourd'hui ». Ces derniers lapins avaient été, quelques mois auparavant, inoculés avec du *S. pyosepticus*. « Cette influence du sang de chien, ajoutent-ils, donnant aux lapins une sorte d'immunité pour les maladies auxquelles résiste le chien, s'étend peut-être à d'autres micro-organismes (le charbon, la tuberculose). Nous poursuivons nos recherches dans ce sens ».

Le 1^{er} septembre 1889, dans les Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique, ces résultats étaient consignés, sans ajouter rien de nouveau.

Les savants expérimentateurs dirigèrent alors leurs recherches sur la tuberculose. Le 23 février 1889, dans une communication à la Société de Biologie, ils montrèrent que la transfusion péritonéale du sang de chien au lapin avait une influence sur le développement de la tuberculose inoculée à ces animaux. La mortalité fut, pour neuf lapins témoins, de 5 morts, soit 55 % ; pour les transfusés, de 1 mort, soit 17 %.

Le 31 mai et le 7 juin 1890, MM. Richet et Héricourt revenaient sur ces faits à la Société de Biologie : la transfusion du sang de chien augmentait la survie des lapins à la tuberculose. Dans ces deux séances, M. Charrin fit remarquer qu'il avait entrepris avec M. Bouchard des expériences semblables depuis le mois d'avril 1890 et que, non seulement le sang, mais le sérum de chien augmentait la résistance du lapin au pyocyanique.

Les expériences poursuivies par M. le professeur Carrieu depuis plus de dix ans sur l'action des injections sous-cutanées et intra-veineuses de divers liquides organiques, et en particulier de lymphes, ont un rapport plus direct avec la sérothérapie. Dans un travail lu au Congrès de Rome, en avril 1894, M. le professeur Carrieu montrait le pouvoir phagocytaire considérable de la lymphe inoculée et pensait que la lymphothérapie méritait d'entrer

dans le domaine clinique pour la cure de certaines affections et surtout de la tuberculose.

De leur côté, MM. Bertin et Picq, de Nantes, s'occupaient d'expériences du genre de celles de MM. Richet et Héricourt. Le 19 janvier 1890, dans un pli déposé à l'Académie de Médecine, ils relataient leurs recherches déjà anciennes sur le vaccin de chèvre. « La chèvre, animal réfractaire, est-il écrit au paragraphe 3 de ce travail, doit nous servir de sujet comme pouvant, d'après nos expériences, rendre réfractaires, à la tuberculose développée expérimentalement, certains animaux susceptibles de contracter facilement cette tuberculose par voie d'injection ».

Dans une lettre du 15 septembre 1890, ils faisaient connaître à l'Académie quelques faits intéressants sur la transfusion du sang de chèvre, conférant une immunité au lapin contre la phtisie. Des lapins témoins inoculés avec des produits tuberculeux succombaient rapidement, un lapin transfusé resta en bonne santé. Une autre lettre du 9 novembre 1890 confirmait ces résultats.

Le 3 décembre 1890, le premier essai était fait sur l'homme : 20 gram. de sang, tirés de la jugulaire d'une chèvre, furent, à l'aide du transfuseur Collin, injectés dans le tissu sous-cutané et musculaire de la cuisse d'un phtisique (région fessière) : à la suite de cette opération, l'état général s'améliora, et l'observation fut communiquée à la Société de Biologie, par M. Laborde, le 20 décembre 1890.

M. Bertin, dans une conférence à l'hôpital de Nantes, le 9 mars 1891, rendait compte d'autres observations. Le 28 juillet 1891, il lisait tous ces résultats au Congrès de la tuberculose, et, dans une brochure parue peu après, en collaboration avec MM. Chénot et Picq, il apportait de nouveaux documents sur l'hémothérapie et la sérothérapie dans la phtisie et la morve expérimentale. MM. Bertin et Picq méritent donc une place importante dans l'histoire de la sérothérapie : ils ont été logiquement amenés à la

cure des maladies infectieuses, de la tuberculose en particulier, en partant du vaccin de chèvre.

Il convient aussi, à un autre point de vue, de citer Brown-Séquard, qui, en 1889 et 1890, communiquait à la Société de Biologie une note sur les effets stimulants des injections de liquide testiculaire, résultant, d'après les travaux de l'auteur, qui remontaient à 1869, de la sécrétion interne des glandes.

Mais une découverte d'un grand intérêt allait faire progresser les idées dans une voie féconde en résultats. Déjà, en 1884, M. Grohmann, de Dorpat, élève de Schmidt, constatait l'action bactéricide du plasma sanguin pour le *bacillus anthracis*. M. Fodor, en 1887, revint sur cette propriété, que Nuttal et Nissen, élèves de Flügge, établirent définitivement l'année suivante. En 1888, Behring remarqua que le sérum des rats blancs détruisait les bactéries charbonneuses, pour lesquelles ces animaux sont naturellement réfractaires, tandis que celui des cobayes, des lapins, des brebis et des bœufs, réceptifs pour ces bactéries, en favorisait le développement. MM. Ogata et Jasuhara (de Tokio), en décembre 1889 et en juin 1890, publiaient un mémoire, dont M. Löffler rendit compte au commencement de 1891. Il y était dit que « le sang et le sérum des animaux naturellement réfractaires au charbon, injectés aux animaux susceptibles de contracter cette maladie, déterminent chez eux l'immunité et que ce fait peut-être mis à profit avec un succès éclatant pour la cure de cette maladie ». L'injection de sérum de grenouille ou de chien guérissait des souris charbonneuses, d'après les savants japonais. Nous verrons, dans les étapes de la sérothérapie de la diphtérie, comment Behring, après avoir trouvé le pouvoir antitoxique des humeurs, fut conduit, avec Kitasato, à conférer l'état réfractaire par le sérum d'animaux artificiellement immunisés, le 4 décembre 1890.

Depuis le travail de Behring sur la diphtérie et le tétanos, la sérothérapie a été étendue à de nombreuses maladies. M. le professeur Lépine, en 1891, essayait de guérir la phtisie en trans-

fusant du sang de chèvre, d'après MM. Richet et Héricourt. Le Dr S. Bernheim, de Paris, communiqua, dans le même ordre d'idées, au Congrès de la tuberculose, ses propres expériences. MM. Richet et Héricourt, en 1892, se servirent du sang de chien et d'animaux tuberculisés. Dès 1891, Emmerich et les frères Klemperer immunisaient contre la pneumonie, et, après eux, Foa et Scabia, Lava et Issaëff. G. Klemperer, en 1892, tenta la sérothérapie anticholérique, suivi par Pawlowsky, Rumpf (Congrès de Wiesbaden, 1893). Citons encore, pour le tétanos, les noms de Tizzoni et Cattani, Roux et Vaillard; pour la fièvre typhoïde, Chantemesse et Widal, Stern. Enfin, après la communication du Dr Roux, les études sur la sérothérapie se sont multipliées. Précédés par Tommasoli et Pelizzari, M. Feulard, MM. Richet et Héricourt, Fournier et Gilbert, injectent à des syphilitiques du sérum d'animaux auxquels on a auparavant inoculé du sang de syphilitiques (Société Biologie, 6 avril 1895). Roger guérit un cas d'érysipèle, deux cas de septicémie puerpérale, avec le sérum antistreptococcique (S. Biologie, 30 mars 1895). MM. Richet et Héricourt enfin ont essayé, dans le cancer, les injections de sérum d'âne, ayant reçu des extraits glycerinés de néoplasmes (S. Biologie, 29 avril 1895).

CHAPITRE III.

Les Étapes de la Sérothérapie antidiphtérique.

La diphtérie fut bien étudiée cliniquement par Bretonneau, de 1818 à 1826, puis par Trousseau, qui en a laissé une description désormais classique. Virchow, Cornil, Sortel et récemment M. Morel, en ont déterminé les lésions internes ; Robin, Laboulbène, Wagner, Rokitansky et Leloir ont précisé la structure de la fausse membrane ; Mosler, Leyden, Hayem, ont décrit la myocardite ; Charcot, Vulpian, Déjerine, Gombault, les lésions nerveuses ; Talamon et Darier, les complications broncho-pulmonaires. Mais la nature de la maladie n'a été connue qu'en 1883.

A cette époque, Klebs, au Congrès de Wiesbaden, signala un bacille spécial qu'il avait coloré dans les fausses membranes ; pour lui ce bacille est la cause de la diphtérie ; on ne le rencontre jamais dans les viscères.

En 1884, Löffler, sur 25 cas de diphtérie, rencontra le bacille de Klebs dans la plupart ; il a pu le cultiver six fois et, en badi-geonnant avec des cultures pures les muqueuses excoriées de la conjonctive, de la trachée, du pharynx et du vagin, il a obtenu les fausses membranes caractéristiques chez les pigeons, les poules, les lapins et les cobayes. Cependant Löffler ne crut pas à la spécificité du bacille de Klebs, n'ayant pas vu se produire de paralysies, et ayant trouvé le même bacille dans la bouche d'un enfant sain.

En 1886, D'Espine (de Genève), divisa les angines en diphtériques vraies, à bacille de Löffler, et en non diphtériques « à enduit blanc ».

L'année suivante, Löffler publia un second mémoire : dans dix cas nouveaux de diphtérie, il retrouva chaque fois le bacille de Klebs et, à côté de lui, dans les fausses membranes, un autre bacille très semblable à celui de Klebs, mais sans action nocive sur les animaux.

Au commencement de 1888, Hoffmann ne parvint pas à lever les doutes sur la spécificité ou la non spécificité du bacille de Klebs et de Löffler ; il signala dans les angines diphtériques et dans les angines scarlatineuses, rubéoliques, un bacille analogue, dépourvu de virulence.

Il était réservé à MM. Roux et Yersin d'établir le rôle du bacille de Klebs et de placer sur des bases scientifiques la pathogénie de la diphtérie.

Leur premier mémoire, paru dans les Annales de l'institut Pasteur, date de décembre 1888. Ils trouvèrent le bacille de Löffler à la surface des fausses membranes où ils purent le colorer ; ils l'ensemencèrent dans du sérum coagulé et l'isolèrent dans des cultures. Comme Löffler, ils reproduisirent expérimentalement les fausses membranes et, plus habiles que Löffler, déterminèrent l'apparition de paralysies. Pour eux le poison diphtérique se rapproche des diastases.

Dans leur second mémoire de juin 1889, Roux et Yersin insistèrent sur quelques propriétés du poison diphtérique, insoluble dans l'alcool, détruit par la chaleur. Les cultures récentes sont acides, les anciennes alcalines. « Il est difficile, concluent-ils, d'habituer les animaux au poison diphtérique, précisément à cause de son activité. Même à doses très faibles, il produit souvent des effets à longue échéance. C'est à cause de ce pouvoir toxique énergique qu'il faut intervenir, dès le début de la formation des fausses membranes, chez les diphtériques. »

Le troisième mémoire, publié en 1890, comprend le diagnostic de la diphtérie par l'examen microscopique des membranes et l'ensemencement sur sérum. Sans la bactériologie, il est impossible au clinicien d'être renseigné sur la nature des angines pseudo-membraneuses. Suivent des considérations sur la virulence du bacille de la diphtérie, virulence qui, dans l'évolution de la maladie, va en s'exaltant, pour s'atténuer à la fin, et qui ne résiste pas en dehors de l'organisme à une température de 58°. L'existence d'un bacille pseudo-diphtérique y est constatée; il diffère du bacille vrai en ce qu'il continue à se développer à 20 et 22°. Il est possible, en partant d'un bacille virulent, d'arriver à un bacille non virulent, semblable au pseudo-diphtérique. Le virus atténué reprend facilement sa virulence.

L'histoire de la diphtérie est en entier contenue dans ces trois mémoires; elle a été complétée par les travaux de Guinochet, Ouchinsky sur la toxine; de Würtz et Bourges, Barbier, Jaccoud sur les angines à fausses membranes et les associations microbiennes; de Martin et Chaillou sur les rapports de la Bactériologie et de la clinique, dans les angines et les croups.

La première tentative d'immunisation contre la diphtérie remonte à 1887, où Hoffmann, au Congrès de Wiesbaden, dit « qu'il avait remarqué que les cobayes inoculés avec de vieilles cultures spontanément atténuées, restaient réfractaires ensuite à l'inoculation de cultures récentes sûrement virulentes ». Bourges.
La diphtérie.

Carl Fränkel, en 1890 (*Berl. Klin. Woch.*, n° 49), annonce qu'il avait rendu des cobayes réfractaires à l'inoculation sous-cutanée, en leur injectant, sous la peau de l'abdomen, 10 à 20 centim. cubes de culture diphtérique, vieille de trois semaines, et chauffée, pendant une heure, entre 65 et 70°. Mais l'immunité n'est acquise qu'au bout d'une quinzaine de jours; avant cette période, l'injection sous-cutanée de culture virulente amène toujours la mort. Pour Fränkel, il y a dans la culture une toxal-

bumine, dont la virulence est détruite entre 60 et 70°, et une substance, résistant à cette température, susceptible de conférer l'immunité.

Ferran essaye, en 1891, sans succès, de vacciner des animaux et des enfants contre la diphtérie (*Gaceta medica catalana*, 1891, n° 1).

Wassermann et Proskauer (*Deutsche med. Woch.* 1891, n° 17.) échouèrent aussi dans leur tentative d'immunisation, en répétant les expériences de C. Fränkel.

Ces essais peu encourageants pouvaient faire désespérer de jamais arriver à un résultat pratique, lorsque Behring et Kitasato (*Deutsche Medicin. Woch.* 1890, n° 49, pag. 1113.) annoncèrent qu'ils avaient pu, non seulement vacciner les animaux contre la diphtérie et le tétanos, mais encore guérir ceux qui étaient infectés. « L'immunité des lapins et des souris vis-à-vis le tétanos, disaient-ils, réside dans la propriété, qu'acquiert le plasma sanguin, d'empêcher l'effet nuisible de la toxine sécrétée par le bacille du tétanos. » « Ce mémoire de MM. Behring et Kitasato, dit M. Richet, est d'une importance considérable, il consacre l'extension de la méthode d'immunisation par le sérum à deux maladies infectieuses : le tétanos et la diphtérie. Jusqu'alors, en effet, il n'y avait eu d'expériences faites qu'avec le staphylococcus pyosepticus, le bacille de la tuberculose (Héricourt et Richet), le bacille pyocyanique (Bouchard et Charrin) et le charbon (Ogata et Jasuhara). »

Dans un travail, paru la semaine suivante (*Deutsche med. Woch.* 1890, n° 50, pag. 1145), Behring décrit cinq procédés d'immunisation des cobayes vis-à-vis la diphtérie :

1° Le procédé de C. Fränkel : inoculation de cultures stérilisées pendant 10 à 15 jours.

2° A des cultures vieilles de quatre semaines, il ajoute le trichlorure d'iode, dans la proportion 1/500, après que le mélange

s'est reposé seize heures; il en injecte 2 centim. cubes dans l'abdomen des animaux ; trois semaines après, il injecte 0^{cc},2 d'une culture à laquelle il a ajouté seulement 1/5500 de trichlorure d'iode. Quinze jours après, ces animaux tolèrent une injection de culture, mortelle pour des témoins.

3° Injection d'exsudat pleural d'animaux morts de diphtérie : ceux qui ne succombent pas à l'inoculation de 10 à 15 centim. cubes restent longtemps malades et supportent, une fois rétablis, des inoculations diphtériques qui tueraient, en trois jours, des cobayes non vaccinés.

4° A des cobayes, rendus diphtériques, l'auteur injecte, six heures après, 2 centim. cubes d'une solution de trichlorure d'iode à 1 % ou 2 %. L'injection est renouvelée trois fois. La naphtylamine, l'acide trichloracétique, peuvent aussi être employés.

5° Injection de 2 centim. cubes d'une solution à 1/10 d'eau oxygénée. Après quatre injections, des lapins ont résisté aux inoculations diphtériques virulentes.

Aucun de ces procédés, suivant Behring, n'est applicable à l'homme : le trichlorure d'iode seul semblait devoir être conservé.

Au Congrès de Londres, en 1891, Behring annonçait cependant qu'il avait pu vacciner des animaux contre la diphtérie.

Zimmer, dans le laboratoire de Fränkel, contrôla les expériences de Behring (*Deutsch. med. Woch.* 1892, n° 16, pag. 350), le procédé au trichlorure d'iode seul lui réussit. Du reste, Behring, dans une publication ultérieure (*Die Blutserumtherapie*. 1892, I, pag. 45), s'en est tenu à ce procédé « combiné à l'injection de cultures virulentes en nature ou de leurs toxines, après que l'animal a été déjà immunisé à un certain degré par l'injection de cultures contenant du trichlorure d'iode ». B. Koudrevetzky.

Behring, en 1893 (*Die Gesichte der Diphterie*), revint sur la vaccination chez les animaux contre la diphtérie : il donna des

détails sur les modes de réaction présentés par l'animal et la théorie des injections de sérum immunisant, qui produit l'antitoxine dans l'organisme de l'inoculé. « Il est digne d'attention, dit à ce sujet M. Lépine, que la sérothérapie soit née d'une théorie plus que contestable sur le mécanisme de la production de l'immunité. Celle-ci étant supposée due exclusivement à l'acquisition par la partie liquide du sang d'une propriété nouvelle, il était naturel de transporter cette partie liquide à un autre sujet, pour lui transmettre cette propriété. »

A côté du nom de Behring qui, on le voit, a contribué pour une si large part à l'extension de la méthode, il faut placer celui de Hans Aronson. En 1892, cet auteur communiquait à la Société Berlinoise de Médecine interne, le 18 mai, ses expériences sur l'action antiseptique du formaldéhyde sur le bacille diphtérique et sur la diminution de virulence des cultures de ce bacille, lorsqu'on le soumet aux vapeurs de formaldéhyde. Le 21 décembre, même année, il annonçait qu'il avait pu rendre deux cobayes réfractaires à la diphtérie, en leur injectant 1/2 centim. cube à l'un, 10 centim. cubes à l'autre, de sérum d'un chien immunisé par l'injection de cultures diphtériques faibles progressivement croissantes. Le pouvoir vaccinant de ce sérum était de 1/4000 c'est-à-dire que 1 centim. cube de ce sérum vaccinait 4 kilogr. de cobaye contre la dose minima de culture diphtérique.

Le 1^{er} février 1893, il faisait remarquer qu'on ne saurait compter sur les propriétés curatrices du sérum de chien dont il faudrait renforcer le pouvoir immunisant (*Soc. Méd. Berlin.*). Le 17 mai 1893, il disait avoir obtenu une substance cent fois plus concentrée que le sérum de chien, guérissant à la dose de 1/400,000 à 1/300,000 (*Soc. Méd. Berlin. et Berlin. Klin. Woch.*, 1893, n° 25, pag. 592). Le 31 mai 1893, il complétait sa communication : il avait retiré une substance encore plus énergique du sérum des vaccinés, avec laquelle il espérait pouvoir guérir, à la dose de quelques décigrammes, un enfant de 1 kilogr.

Avant d'arriver à l'application chez l'homme de ces données expérimentales, citons encore : Bardach, dont les recherches remontent à 1891 (*Vracht, en russe*, n° 6), et qui rendait des chiens réfractaires à la diphtérie par l'injection de cultures virulentes à doses progressives ; Brieger, Kitasato et Wassermann, qui cultivaient le bacille de Klebs dans de l'extrait de thymus, puis employaient les cultures chauffées. (*Zeitschrift f. Hygiène*, tom. XII) ; Koudrevetzky enfin (*Archives méd. Exp.*, 1893, pag. 621.), qui a immunisé des cobayes vis-à-vis de la diphtérie par l'injection de sérum d'une chèvre, soumise aux inoculations progressives de culture.

Cependant, fort de ces expériences sur les animaux, Behring avait fait installer, à Höcht, sur le Mein, 60 brebis, puis des chevaux. En 1893, en collaboration avec Boer (*Deutsch. med. Woch.*, nos 17-18-23, 1893.), il publiait les premiers résultats chez l'enfant : 60 furent d'abord traités par un sérum qui n'était actif qu'à hautes doses, 30 autres le furent avec un sérum plus fort, provenant de moutons immunisés, il y eut 24 guérisons.

Kossel (*Deutsch. med. Woch.*, 1893, n° 17) injecta 11 enfants avec le sérum de Behring, il eut 2 décès.

Ces tentatives eurent peu d'écho puisque, suivant M. Rabot, jusqu'en juillet 1894, on ne trouve, dans la presse allemande, qu'un article du *Therapeutische Monatshefte*, de Ritter, où le sérum est considéré comme sans valeur.

Aronson, dès 1893, faisait de son côté des essais d'immunisation et de traitement qu'il ne fit connaître qu'en 1894 : il se servait au début, pour son antitoxine, de bœufs, de chiens de chèvres, de moutons, puis, en dernier lieu, du cheval (*Berlin. Klin. Woch.*, 1894, n° 45).

M. Roux, à Paris, depuis 1891, cherchait à immuniser des animaux contre la diphtérie et, le 1^{er} février 1894, il appliquait sa méthode aux Enfants malades.

CHAPITRE IV

Exposé de la méthode.

Le sérum antidiphtérique, technique et effets des injections

I. LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE.

a) *Préparation de la toxine.* — « La préparation de la toxine se trouve à la base de la sérum-thérapie, et il est d'autant plus nécessaire d'en dire quelques mots qu'on en consomme beaucoup pour immuniser les grands animaux et maintenir leur sérum à un degré suffisant d'activité. » Roux et L. Martin. On procède ainsi au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Montpellier :

A l'aide d'une membrane diphtérique récente, très virulente, onensemence un tube de sérum gélatinisé que l'on porte à l'étuve 24 heures à 37° ; le lendemain, on fait, avec une culture ainsi obtenue, le transport, soit directement, soit par dilution dans l'eau distillée stérilisée, d'une colonie, que l'on choisit isolée, dans un autre tube de sérum gélatinisé : ce second tube est laissé, le même temps, à l'étuve à 37°. On fait ainsi jusqu'à sept cultures sur sérum, en vérifiant chaque jour, au microscope, avant d'ensemencer, la pureté de la culture. Le huitième jour, on transporte une colonie du dernier tube dans 4 à 5 gram. de bouillon peptonisé à 2 %, contenu dans un tube à essai, que l'on met à l'étuve à 37°, pendant 24 heures ; à l'aide de ce bouillon, onensemence le lendemain

un autre tube, renfermant le même milieu, que l'on soumet aussi au même régime ; cette opération est répétée, une fois encore, sur un 3^e tube, avec la culture du second. Toutes ces manipulations sont extrêmement délicates et demandent une asepsie rigoureuse des tubes, du bouillon, du fil de platine qui sert à ensementer etc... Ce n'est qu'après que le dernier tube est sorti de l'étuve qu'on peut, après avoir éprouvé sur des cobayes la virulence de la culture, préparer celle-ci sur une grande échelle.

A cet effet, dans un vase à fond plat et tubulure latérale (vase de Fernbach), on met une couche de 2 à 3 cent. de bouillon alcalin peptonisé à 2 % ; on stérilise à l'autoclave, après avoir placé des bourres de coton hygroscopique dans la lumière de chaque tubulure. Il s'agit alors d'ensemencer le vase de Fernbach :

On le fait avec une pipette Pasteur stérilisée ou avec le fil de platine, porté préalablement au rouge ; le fil ou la pipette est trempé dans la culture, dont on connaît la virulence, puis, dans le ballon à fond plat, que l'on rebouche aussitôt. On place ensuite les vases de Fernbach à l'étuve, à 37°, avec le dispositif suivant : la tubulure centrale de ces vases est reliée, à l'aide d'un ajutage en caoutchouc, à la tubulure coudée d'un flacon laveur à demi plein d'eau ; ce flacon a une autre tubulure centrale, plongeant au fond du liquide, tandis que la tubulure coudée s'arrête à la surface : flacon et ajutage ont été stérilisés à l'autoclave ; la tubulure latérale du vase de Fernbach est reliée à une trompe à eau. Dans l'étuve, un courant d'air humide active incessamment, grâce à ce moyen, la virulence des cultures qui exigeraient des mois avant d'être d'une force suffisante, dans les conditions ordinaires. Cet air est filtré par une bourre de coton qui se trouve dans la tubulure profonde du flacon laveur. Au bout de trois semaines, on peut employer les cultures : les bacilles diphtériques anciens tombent à ce moment au fond du vase, constituant un dépôt assez considérable, tandis qu'à la surface on remarque un léger voile, dû aux bacilles plus jeunes. La réaction du liquide est fortement alcaline ;

les bacilles, même lorsqu'ils se montrent également virulents pour des animaux inoculés, fabriquent des toxines d'un pouvoir différent ; de plus, dans les mêmes conditions, telle toxine sera plus virulente que telle autre. Aussi doit-on avoir une quantité de toxine assez grande pour commencer des expériences que l'on puisse comparer entre elles. Les cultures sont alors filtrées sur une bougie Chamberland : le liquide obtenu, limpide et jaune foncé, est mis dans des ballons, exactement remplis, que l'on tient à l'abri de la lumière, à la température ordinaire. Un dixième de centimètre cube de la toxine, ainsi préparée, doit tuer en quarante-huit heures un cobaye de 500 gram.

b). *Immunisation des animaux.* — La toxine sert, inoculée progressivement aux animaux, à communiquer des propriétés préventives et curatrices à leur sérum. Behring employait d'abord des moutons et des chèvres, Aronson le lapin et le chien ; mais tous deux ont pris plus tard le cheval, comme M. Roux. Pour immuniser, Behring mélangeait la toxine au trichlorure d'iode ; il injecte aujourd'hui des doses faibles, mais répétées de toxine. Aronson se servait d'un bacille de virulence moyenne en petite quantité ; actuellement, il atténue des cultures par l'oxygène. Smirnow soumet un bouillon de diphtérie très actif à un courant électrique continu et peut guérir avec ce bouillon des lapins diphtériques : il y a action antitoxique sans le secours des tissus.

M. Roux, après des essais infructueux sur la vache, s'est arrêté au cheval. Cet animal peut fournir de grandes quantités de sérum, il résiste assez bien à la toxine, est facilement saigné : de plus, son sérum avait déjà pu être employé sans inconvénient, depuis 1892, par MM. Roux et Vaillard, pour guérir le tétanos ; enfin, c'est un animal facile à manier et à se procurer. Toutes ces raisons l'ont fait adopter, malgré l'opinion professée, dans son premier mémoire, par Behring, qui voulait que les animaux les plus sensibles à la diphtérie fussent capables de fournir le plus d'antitoxine.

On prend un cheval de 6 à 8 ans, convenablement nourri, indemne de lésions organiques, on lui injecte 2 centim. cubes dilués à 1/8 de malléine¹ pour s'assurer qu'il n'est pas morveux; cette injection, s'il est infecté, détermine une vive réaction locale et de la fièvre.

M. Roux inoculait d'abord un cheval avec la culture virulente filtrée de bacilles diphtériques, additionnée d'un tiers de la liqueur de Gram, ainsi composée :

Iode métallique bisublimé.....	1	partie.
Iodure de potassium.....	2	—
Eau distillée bouillie.....	300	—

Puis, de la toxine pure, à dose progressive.

Il est aujourd'hui revenu sur ce procédé d'immunisation. On peut en effet commencer par injecter 1/2 centim. cube à 1 centim. cube de toxine virulente pure; on en fait autant deux jours après. Si l'animal ne ressent aucun malaise, on augmente de 1/2 centim. cube ou de 1 centim. cube, injecté chaque deux jours ou chaque trois jours, suivant la sensibilité de l'animal. A 5 centim. cubes, on met de plus grands intervalles entre chaque inoculation.

En somme l'immunisation d'un cheval demande de deux et demi à trois mois. Si l'animal éprouvait quelque malaise, après une injection de toxine, s'il maigrissait et perdait l'appétit, on attendrait qu'il soit complètement remis pour le réinjecter. Lorsqu'on croit que l'immunisation est arrivée à un degré convenable, on fait une saignée, pour essayer le pouvoir antitoxique du sérum. Si ce pouvoir est suffisant, on l'entretient par des injections sous-cutanées modérées mais fréquentes; ce

¹ La malléine est une culture concentrée du bacille morveux. On ensemence, pour la préparer, du bouillon glycérimé (bouillon de veau; sel marin 1/2 p. ‰; peptone 1 ‰; glycérine 5 ‰) laissé un mois à l'étuve; évaporé au bain-marie jusqu'à réduction au dixième de son volume primitif. On a ainsi la malléine brute, sirupeuse, brun foncé.

système est préférable à celui qui consiste à introduire de fortes doses de toxines, à longs intervalles. « La méthode des grandes injections intraveineuses de toxine diphtérique à intervalles éloignés, dit Roux, nous paraît donner un sérum moins actif que celle des injections sous-cutanées fréquemment répétées. »

Les femelles pleines ou ayant mis bas depuis peu et les chevaux qui ont déjà subi l'atteinte d'une maladie antérieure sont très sensibles à la toxine.

c). *Le sérum.* — On fait chaque saignée avec un trocart dont on laisse la canule en place; la canule est munie d'un ajutage latéral en caoutchouc. Le sang passe de la jugulaire dans un bocal, à l'abri du contact de l'air, grâce à un dispositif spécial : trocart, tube en caoutchouc, bocal, région où l'on enfonce le trocart, sont rigoureusement aseptisés. On peut retirer d'un seul coup 3 ou 4 litres de sang, sans préjudice pour l'animal; vingt-quatre heures après (il vaut mieux, d'après M. Roux, attendre quarante-huit heures,) 1 à 2 litres de sérum se sont séparés du caillot. On retire ce sérum avec la pipette Chamberland, après vingt-quatre heures de repos dans un endroit frais.

Pour aspirer, on brise l'extrémité de l'effilure latérale de la pipette, on la passe à la lampe à alcool, on la trempe dans le sérum et, soulevant le tampon d'ouate de l'autre tubulure, que l'on remet, dès que la pipette est pleine, on ferme celle-ci à la lampe ou on fait tout de suite la répartition dans des flacons. Ceux de l'Institut Pasteur, d'une contenance de 20 centim. cubes, renferment un fragment de camphre enflammé pour les conserver aseptiques et ont un bouchon en caoutchouc.

M. le professeur Carrieu a utilisé dans un cas le sérum provenant d'une saignée de 120 gram. faite à un enfant en convalescence de diphtérie.

Le sérum est un liquide jaune clair, limpide; on ne sait encore

combien de temps il peut se conserver, il doit être tenu à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Pour l'appréciation de son pouvoir immunisant, Behring se basait au début sur la quantité nécessaire pour immuniser 1 gram. d'animal contre un volume de toxine donné, sûrement mortel, injecté douze heures après le sérum. Ainsi, un sérum actif au cent millième était un sérum dont 1 centim. cube suffisait à immuniser 100 kilogr. de souris, par exemple (c'était l'animal choisi), ou dont 2 dix-millièmes de centim. cube rendaient réfractaire une souris de 20 gram. Behring adopta ensuite une autre unité : la quantité de sérum nécessaire pour immuniser 5,000 gram. de cobaye (en opérant sur dix cobayes de 500 gram.) contre une dose dix fois mortelle d'une culture diphtérique, âgée de 2 jours, le sérum étant injecté un quart d'heure avant le virus : la dose mortelle simple est de 0^{cc},25 pour un cobaye de 3 à 400 gram. Enfin récemment, Behring a pris pour unité d'immunisation 0^{cc},1 d'un sérum qui, mélangé à 0^{cc},8 de toxine normale (c'est-à-dire celle dont 0^{cc},3 tue 1 kilogr. de cobaye) neutralise cette toxine, de sorte que le mélange, injecté sous la peau, ne détermine pas d'œdème. La première notation de Behring est la plus commode et la plus claire : c'est d'elle que se sert M. Roux.

1. Si l'on met dans un vase une certaine quantité de toxine diphtérique, obtenue par filtration, et qu'on ajoute une quantité déterminée de sérum antidiphtérique, le mélange ne produit aucun effet nuisible.

2. Cela se fait non seulement *in vitro* mais dans le corps de l'animal ; on peut injecter d'abord la toxine, puis le sérum, et, dans ce cas, il faudra d'autant plus de sérum que le sérum est injecté tard ; on peut aussi injecter le mélange de toxine et de sérum ou le sérum d'abord puis la toxine.

3. Enfin le sérum donne à l'animal l'immunité non seulement vis-à-vis de la toxine, mais encore vis-à-vis du bacille de Löffler : il empêche l'intoxication et l'infection.

L'activité du sérum est plus ou moins grande, suivant que l'immunisation du cheval a été poussée plus ou moins loin. Celui de M. Roux est d'environ 100,000.

Si, à un cobaye de 500 gram., on injecte un mélange de 0^{cc}, 9 de toxine, capable de tuer en quarante-huit heures un cobaye du même poids, et de 1/10 centim. cube de sérum de Roux, il n'y a pas de réaction locale ni générale. 1 centim. cube d'un mélange, contenant 1/20 centim. de sérum, n'en donne pas non plus. Si l'on injecte 1 centim. cube d'un mélange contenant 1/30 de sérum, pas de réaction. Avec 1 centim. cube d'un mélange à 1/50, œdème local vite dissipé.

Un cobaye qui reçoit 1 cent millième de son poids de sérum résiste, douze heures après, à l'injection d'une toxine tuant, en cinq jours des cobayes témoins. Si la dose de sérum est de 1 cinquante millième, il supporte une quantité de toxine, mortelle pour des témoins en quarante-huit heures. Si l'injection de toxine est intra-veineuse, il faut beaucoup plus de sérum.

Un cobaye qui reçoit de la toxine, capable de tuer en quarante-huit à cinquante heures des cobayes témoins, survit si on lui donne, six heures après, un millième de son poids de sérum.

Si la dose de sérum est égale au cinquante millième de son poids, un cobaye résiste, douze heures après, à l'inoculation d'une culture virulente, mortelle en moins de trente heures pour des témoins.

Divers sérums. — Indépendamment du sérum de France, on trouve actuellement dans le commerce :

1° Le sérum d'Aronson — fabriqué par Schering — 100 ou 200 unités de ce sérum correspondent environ à 10 ou 20 centim. cubes de sérum de Roux.

2° Le sérum de Behring, fabriqué à Höchst, se vend sous trois formes différentes, numérotées 1, 2, 3. Le premier renferme 600 unités, le second 1,000 unités, le troisième 1,600 unités.

II. — TECHNIQUE DES INJECTIONS DE SÉRUM.

a) *La seringue.* — On peut, lorsqu'on n'a pas mieux à sa disposition, se servir de la seringue de Pravaz ordinaire, en laissant l'aiguille dans les tissus, jusqu'à ce qu'on ait injecté toute la dose de sérum. Mais il est préférable d'avoir recours à des instruments d'une capacité de 20 centim. cub., et on a alors le choix entre les appareils suivants :

1° La seringue de Strauss, qui diffère de la seringue de Pravaz en ce que le piston est en moelle de sureau, pouvant se serrer ou se relâcher par des mouvements imprimés au pas-de-vis de l'extrémité de la tige.

2° La seringue de Roux, dans laquelle la partie qui supporte l'aiguille est en verre.

3° La seringue de Debove, démontable en toutes ses parties, l'armature s'appliquant hermétiquement au moyen d'un ressort.

4° Enfin, M. Chaillou en a fait construire spécialement une pour la sérothérapie.

Elle est formée d'un corps de pompe en cristal, compris dans une armature métallique, sur laquelle elle s'adapte par deux coussinets en caoutchouc ; d'un piston, constitué par des rondelles en caoutchouc, se changeant facilement et terminé par un anneau ; d'un ajutage en caoutchouc, de 10 centim. de long, sur lequel se fixe l'aiguille en platine iridié, longue de 4 à 5 centim. L'ajutage permet d'éviter de blesser l'enfant qui remue pendant l'injection.

Lüer a modifié cette seringue, en faisant du piston un cylindre en cristal plein.

b) *Précautions à prendre.* — L'antisepsie de l'opérateur sera parfaite : brossage énergique des mains à l'eau chaude et au

savon noir, sertissure et rainure des ongles nettoyées, lavage à l'alcool à 90°, puis, bain dans une solution de sublimé à 1/1000.

La région sera brossée à l'eau chaude et au savon, puis lavée au sublimé ; on fera bouillir la seringue et son ajutage, l'aiguille, pendant un quart d'heure, en desserrant le piston, après s'être assuré que l'aiguille est perméable et que le piston fonctionne bien.

On laisse refroidir, on serre le piston, et l'on procède ainsi, suivant les conseils de M. L. Martin.

« Pour pratiquer cette injection, après avoir rempli la seringue de sérum, vous la prenez de la main droite, à pleine main, entre les trois derniers doigts de la paume de la main. Entre le pouce et l'index, restés libres, vous saisissez l'aiguille par sa base, c'est-à-dire à son point d'union avec l'ajutage de caoutchouc. De la main gauche, vous faites alors un pli à la peau du flanc, et vous enfoncez l'aiguille à la base de ce pli, mais sans l'enfoncer par trop, de façon à ne pas dépasser le tissu cellulaire sous-cutané quand vous pousserez l'injection.

A ce moment, c'est-à-dire quand l'aiguille est enfoncée, vous changez votre seringue de main ; après quoi, de la main droite redevenue libre, vous poussez doucement le piston de la seringue en même temps que vous lui imprimez un léger mouvement de rotation. J'ajoute qu'il ne faut charger votre seringue que de la quantité que vous devez injecter. »

On peut aussi injecter entre les deux épaules, à la fesse, mais le décubitus rend ces piqûres douloureuses.

L'injection terminée, on recouvre le point piqué d'un peu d'ouate hydrophile qui, avec le sérum, forme une espèce de collodion. Avec l'eau qui a servi à la stérilisation, et qu'on a eu soin de garder, on lave la seringue et l'aiguille qui s'obstruerait sans cette précaution ; on desserre le piston pour ménager les coussinets.

Doses. — Jusqu'à 15 ans, on injecte 20 centim. cub. ou 10 centim. cub., suivant la gravité du cas, en une seule fois ; au-dessus de 15 ans, 30 à 40 centim. cub., en deux piqûres. Chez les tout jeunes enfants, 5 centim. cub. peuvent suffire. Dans un but prophylactique, 5 centim. cub. seront injectés aux enfants de moins de 10 ans, 10 centim. cub. pour les enfants au-dessus de cet âge.

Pour les injections ultérieures, on se basera sur les indications tirées de l'état local et de l'état général, sur la gravité du cas et la force du sérum.

A Trousseau et aux Enfants malades, on agit ainsi :

Dans les cas ordinaires, dès qu'on amène le petit malade, injection de 10 centim. cub. de sérum Roux ; 20 centim. cub. dans les cas graves. S'il n'y a pas d'amélioration 24 heures après, injection de 10 ou de 20 centim. cub., qu'on renouvelle s'il y a lieu.

Pour les croups, M. Perregaux prétend que les doses fractionnées de 5 ou 10 centim. cub., répétées matin et soir, réussiraient mieux que les doses massives, ces dernières conviennent aux angines.

A Montpellier, M. le professeur Carrieu injecte 20 centim. cub. à l'arrivée du malade qu'il répète le soir, si besoin est ; le lendemain matin, nouvelle injection de 10 centim. cub. Une seule injection a souvent suffi à guérir.

Comment le praticien doit-il se conduire en présence d'une angine ou d'un croup suspects ?

Il injectera 20 centim. cub. de sérum, car, même lorsque la diphtérie n'est pas en cause, le sérum paraît avoir une influence favorable. Puis, il posera lui-même ou fera poser le diagnostic bactériologique.

Il est en effet cliniquement impossible de savoir si l'on a affaire à une diphtérie pure ou associée : le bacille de Klebs n'est pas seul à produire les angines et les croups. Grâce aux travaux

de Wurtz et Bourges, Martin et Chaillou, Barbier, Jaccoud, les angines pseudo-membraneuses sont aujourd'hui bien connues. A côté des angines diphthériques pures, il y a des angines diphthériques associées et des angines pseudo-diphthériques, soit secondaires à la rougeole, à la scarlatine, à la syphilis; soit primitives, à staphylococques, à cocci, à pneumocoques, à streptococques. Pour les croups, il en est de même. Ainsi que le disent MM. Martin et Chaillou, « l'ordre commence enfin à s'introduire dans l'histoire, jusqu'ici confuse, de sangines et des croups. Il faut reconnaître que c'est à la bactériologie que nous devons ce progrès. C'est elle qui, en apportant la notion de cause dans leur étude, y a introduit une précision qui permet d'essayer un classement. »

Si le praticien veut faire lui-même l'examen bactériologique, il détache avec un tampon d'ouate, fixé sur une tige en bois, un fragment de fausse membrane, enveloppe ce fragment dans du taffetas gommé, passé au préalable à l'eau bouillante. S'il ne procède pas à l'examen, il met la membrane, ainsi recouverte, dans un tube à essai flambé et fermé par de la ouate et l'envoie, dans une boîte, à un homme compétent. Se garder surtout de plonger la membrane dans un liquide quelconque, ou de la placer dans un flacon ayant contenu des antiseptiques ou des essences qui tueraient le bacille et empêcheraient les cultures sur sérum.

Dans le cas où il opère lui-même, il procède ainsi :

Avec une pince à dissection flambée, on saisit un fragment de la fausse membrane, on l'essuie avec du papier buvard en le promenant sur ce papier; on prend une lamelle de verre propre sur laquelle on le frotte; on laisse sécher ce « frottis » que l'on fixe en passant 2 ou 3 fois la lamelle au-dessus de la flamme d'une lampe à alcool.

On colore alors la préparation en laissant tomber sur elle

une ou deux gouttes de la solution dite Bleu de Roux, ainsi composée :

1° *Solution A.*

Violet de Dablia.....	1 gram.
Alcool à 90°.....	10 —
Eau distillée.....	90 —

2° *Solution B.*

Vert de méthyle.....	1 gram.
Alcool à 90°.....	10 —
Eau distillée.....	90 —

Ajouter un 1/3 de la solution A à 2/3 de la solution B, pour avoir le bleu de Roux.

Au bout de cinq minutes, laver à l'eau distillée, placer sur une lame porte-objet, enlever l'excès d'eau, examiner à un fort grossissement, avec un objectif à immersion de préférence.

Les bacilles diphtériques se présentent alors, — s'ils existent — dans le champ du microscope, sous forme de bâtonnets, de $3\ \mu$ de longueur sur $0,07\ \mu$ de largeur, disposés dans des amas parallèles les uns aux autres ou en accents circonflexes. « On a une figure générale qui rappelle assez bien un assemblage de caractères cunéiformes ou, mieux encore, des aiguilles courtes et trapues qu'on aurait laissé tomber par petits tas sur une table. » Quelques-uns de ces bâtonnets présentent des étranglements, d'autres, prenant inégalement la couleur, semblent granuleux, mais on rencontre ces derniers surtout dans les vieilles cultures, rarement dans les fausses membranes. A côté du bacille de Klebs, on trouve les microbes ordinaires de la bouche : de grands filaments de leptothrix, de gros microcoques, des bacilles plus longs et plus gros que ceux de la diphtérie ; mais ces microbes siègent dans les parties les plus superficielles de la fausse

membrane, dans une coupe de celle-ci, durcie et colorée au Gram, on verrait les bacilles diphtériques sur un plan inférieur, au dessous des précédents.

On peut encore colorer au violet de gentiane et au Gram (cette dernière coloration consiste à placer la lamelle sur la surface du violet de Gram pendant cinq minutes, puis à la porter cinq minutes dans la liqueur iodo-iodurée de Gram ; décolorer dans l'alcool absolu, placer la lamelle dans une solution hydro-alcoolique faible d'éosine ou de brun de Bismarck, laver et sécher. Les microbes sont colorés en violet foncé, s'ils ont pris le Gram). Le Gram colore vivement le bacille de Klebs et permet d'éliminer certains microbes qui restent incolores.

Mais, nous avons pu nous en convaincre dans les examens que nous avons faits avec M. le Dr Poujol, chef des travaux d'anatomie pathologique, cet examen ne suffit pas ; le diagnostic par cultures est le seul qui soit important.

Il est indispensable d'avoir une étuve à sa disposition pour cette dernière opération, sinon on adressera les tubes à culture, une foisensemencés, à un pharmacien qui possède une étuve ou au laboratoire de bactériologie le plus voisin. A Montpellier, on fait tous les jours, dans le laboratoire de M. le professeur Kiener, des examens complets.

Les tubes à culture contiennent du sérum gélatinisé, il est très facile de s'en procurer dans les pharmacies des grandes villes ; il sera bon d'en avoir toujours quelques-uns à sa disposition.

Pour ensementer un tube, on racle avec un fil spatule en platine ou en fer, porté au rouge, puis refroidi, la fausse membrane, soit auprès du malade et directement, soit dans son cabinet, à l'aide du fragment rapporté avec les précautions que nous avons indiquées. Si l'on n'avait pas de fausse membrane, on prendrait des mucosités.

Le fil, ainsi chargé, est tenu de la main droite, le tube de sérum gélatinisé de la main gauche entre le pouce, l'index et le

médus : on brûle à la flamme de la lampe à alcool le coton qui bouche le tube, en l'éteignant aussitôt, on enlève ce coton avec le petit doigt de la main droite opposé à la paume de la main ; on promène alors le fil à la surface du sérum, le tube étant tenu incliné, comme si l'on traçait des lignes sur un papier, on remet rapidement le bouchon que l'on brûle encore, et l'on flambe le fil spatule. D'ordinaire on ensemence deux tubes.

On porte alors le tube ensemencé à l'étuve à 37°, pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps on examine les colonies qui se sont formées, il y en a presque toujours. Si le bacille de Klebs existe dans les fausses membranes on a des colonies absolument caractéristiques : semis de points blanchâtres, arrondis, à centre opaque, quand on les regarde par transparence, parallèles les uns et les autres.

Un coccus, appelé par M. Roux et ses collaborateurs, *coccus de Brissou*, du nom de l'enfant qui en fut le premier trouvé porteur, donne des colonies semblables, en vingt-quatre heures : leur surface est seulement plus humide et par transparence elles paraissent translucides. Le microscope lèvera les doutes. Nous décrirons plus loin les autres colonies qu'on peut encore trouver (streptocoques, staphylocoques).

Le plus souvent la tâche du médecin praticien se borne à ensemencer deux tubes de sérum qu'il envoie au laboratoire voisin : il est fixé le lendemain ou le surlendemain sur son diagnostic. « Mais supposons, dit M. Martin, le cas où le médecin, ayant un microscope et une petite étuve, veut et peut faire lui-même l'examen microscopique des colonies qu'il a ensemencées. Comment s'y prendra-t-il ?

Entre les mors d'une pince de Cornet, on saisit une lamelle de verre bien propre. Sur un angle de cette lamelle, on dépose une goutte d'eau, aussi petite que possible. Puis, au moyen d'un fil de platine, ou d'un petit crochet de verre, on transporte, de l'angle de la lamelle à son centre, une particule aussi minime que possible de la gouttelette d'eau.

Cette fraction de goutte d'eau est destinée à délayer une parcelle de la colonie microbienne à examiner. Avec le fil de platine ou le crochet de verre, vous enlevez cette parcelle, à la surface de votre tube de sérum, pour la porter au centre de la lamelle, au niveau de la particule de goutte d'eau dans laquelle vous la délayez. Vous laissez ensuite sécher à l'air, ce qui ne demande que quelques secondes ; après quoi vous opérez, pour la fixation et la coloration, exactement comme je l'ai indiqué à propos de l'examen microscopique des fausses membranes. »

Les bacilles diphtériques se montrent sous leur forme typique de bâtonnets renflés aux extrémités ; ils sont ordinairement longs, mais il y en a de courts et trapus et d'intermédiaires. Le bacille court, que les Allemands regardent comme pseudo-diphtérique, comporte cependant le même pronostic que le bacille long.

Le coccus Brisouse présente en points isolés ou disposés deux par deux.

Le streptocoque, après vingt-quatre heures, donne des colonies formant des points beaucoup plus petits que les colonies diphtériques : il ne se développe bien qu'en trente-six à quarante-huit heures.

Au microscope, on le voit en longues chaînettes de six éléments ou en éléments de deux : il prend le Gram.

Le staphylocoque, sur sérum, n'est jamais complètement développé en vingt-quatre heures, il forme des colonies qui ne sont pas régulières comme les précédentes, elles sont aplaties, allongées. Au microscope les staphylocoques sont ronds, groupés en grappes, à grains plus volumineux que le coccus Brisou et le streptocoque.

Le coccus seul est d'un pronostic bénin, il en est de même lorsqu'il est associé au bacille de Klebs. La diphtérie pure peut être bénigne ou grave. L'association au staphylocoque et au streptocoque, et cette dernière est commune, assombrit le pronostic, le streptocoque surtout produit en général une maladie grave.

Dans les croupes et les angines associées, il sera bon d'injecter 20 centim. cub. de sérum, douze heures après la première dose.

Les indications d'injections ultérieures se tireront encore :

1° *De l'état local.* — Si les fausses membranes ne se détachent pas, on réinjecterait ; dans le croup, la persistance ou l'augmentation du tirage renseignent sur l'état des membranes trachéales et laryngées ; dans l'angine, on s'en assure par l'examen direct.

2° *De la température.* — Si la fièvre ne diminue pas le lendemain de l'injection — car l'effet sur la température ne se produit pas avant, dans la généralité des cas — on doit pratiquer une nouvelle injection.

3° *Du pouls et de la respiration.* — La fréquence des pulsations est une indication importante. Mais si le pouls est intermittent, mou, dépressible, on est autorisé à traiter le malade par les toniques du cœur : on peut, tout en donnant du sérum, injecter de la caféine.

Quant à la respiration, elle met souvent sur la voie des complications pulmonaires : les broncho-pneumonies ne semblent pas influencées par le sérum, d'après M. Perregaux ; mais on possède encore trop peu d'observations pour tracer une ligne de conduite à ce sujet, ainsi qu'il le fait justement remarquer.

4° *De l'albuminurie.* — Ici encore on doit faire des réserves. D'abord, il n'est pas facile d'analyser les urines des enfants d'une façon rigoureuse. De plus il y a à distinguer, à côté de l'albuminurie passagère du début de la diphtérie, l'albuminurie tardive, liée à des lésions rénales. La première, pour certains auteurs, serait plus fréquente depuis l'emploi du sérum (Oertel, Ritter), celui-ci irritant le rein. La clinique ne donne pas raison à cette hypothèse : il n'y a pas plus d'albuminurie qu'autrefois, il y en aurait même

moins dans certaines statistiques. L'albuminurie par lésion rénale ne saurait être guérie par la sérothérapie : c'est tout au plus si, dans les cas légers, cette dernière empêchera la toxine d'altérer davantage le rein. Il résulte de notre enquête que l'on devra agir ainsi : s'il y a peu d'albumine, injection de sérum ; si l'albumine baisse, réinjecter ; s'il survient au contraire des symptômes urémiques, s'abstenir.

Enfin, indépendamment de ces indications, on tablera sur le relèvement de l'état général, sur l'âge et le poids apparent de l'enfant, sur la force du sérum employé.

III. — EFFETS DES INJECTIONS.

Toute méthode se basant sur l'expérimentation, il convient de dire quelques mots des résultats auxquels sont arrivés M. Roux et ses collaborateurs et qui ont conduit à l'application, à l'homme, de la sérothérapie antidiphtérique.

1° *Sérum préventif.* — Des femelles, ayant préalablement reçu 1/10,000 de leur poids de sérum, chez lesquelles on provoque une diphtérie vulvaire, guérissent avec peu de fièvre et chute des fausses membranes dès le second jour, alors que des témoins succombent avec de la fièvre ; si la dose préventive est insuffisante, mort en six jours, avec lésions rénales, dans la cachexie.

2° *Sérum injecté après l'inoculation.* — Si 12 heures après, alors que la fausse membrane est bien développée, on injecte une dose de sérum de 1/10000 à 1/1000 du poids de l'animal, on voit l'œdème vulvaire céder après quelques heures, les fausses membranes tomber le 2^e jour et la guérison s'opérer : des témoins meurent.

3° *Sérum dans la diphtérie trachéale.* — Des cobayes, auxquels

on ouvre la trachée et on inocule la diphtérie, meurent en 3 jours avec une respiration bruyante et du cornage; des fausses membranes se sont développées au point inoculé; les lapins succombent en cinq jours.

a. Si, 24 heures avant, les lapins reçoivent 1/1000 de leur poids de sérum, l'inoculation n'amène qu'une élévation thermique. Si on n'injecte que 1/10000, le lapin meurt au 9^e jour, la maladie reprenant après un temps d'arrêt.

b. 24 heures après l'inoculation, le sérum est efficace dans la diphtérie trachéale.

4° *Sérum dans les diphtéries avec association.* — MM. Roux et Yersin ont réalisé des infections mixtes. Une injection de streptocoques et de bacilles diphtériques peu virulents faite à un lapin, le tue en 24 heures. Les doses de sérum qui guérissent une angine ou un croup diphtérique pur sont ici insuffisantes. « La maladie causée par l'association du streptocoque au bacille de la diphtérie est donc bien plus difficile à guérir par le sérum que la diphtérie pure. Non pas qu'il y ait formation d'une plus grande quantité de toxine diphtérique, ou que l'action antitoxique du sérum soit empêchée, mais parce que les cellules, frappées par le poison du streptocoque, ne ressentent plus la stimulation de l'antitoxine » (Roux et L. Martin.)

Nous pouvons aborder maintenant l'étude des effets du sérum sur l'organisme des sujets sains.

Les renseignements qu'on a sur le sérum injecté aux personnes saines proviennent des essais de prophylaxie. Il ne semble pas avoir donné, dans ces conditions, de conséquences fâcheuses. On a pourtant signalé des arthropathies et des élévations thermiques. Malgré l'absence de modifications appréciables, l'immunité s'établit, ainsi que nous le verrons quand nous traiterons des résultats de la sérothérapie. MM. Charrin et Roger ont communiqué, à la Société Médicale des Hôpitaux (14 Décembre 1894),

que le sérum antidiphthérique déterminait, chez les lapins en bonne santé, de la polyurie, de l'augmentation de la densité de l'urine, de l'acide phosphorique, de l'urée, de la diminution des chlorures, modifications de nutrition analogues à celles produites par la fièvre. Il est probable que cela s'observe aussi chez l'homme : nous ne sachions pas que la constatation en ait été faite.

Les effets du sérum chez les diphthériques se traduisent par des phénomènes locaux et généraux.

Au point piqué il se forme une boule d'œdème assez volumineuse qui disparaît de 20 à 30 minutes après : il en est de même chez les sujets sains.

I. ETAT LOCAL. — L'observation clinique est d'accord avec l'observation expérimentale en ce qui concerne l'action du sérum sur le processus local, que l'on peut suivre aisément dans les angines. 24 heures après, les fausses membranes cessent de se reproduire et se détachent dès le 2^e jour : tantôt elles blanchissent, se boursoufflent et s'énucléent en bloc, tantôt elles s'aminçissent de plus en plus et finissent par disparaître. L'observation suivante, que nous a obligeamment adressée M. le Dr Bermont, de Cette, est assez typique pour être rapportée, comme exemple de cette modification des fausses membranes :

Le Mardi 30 Octobre 1894, à 11 heures du matin, M. le Dr Bermont voit B... âgé de 5 ans, malade d'après la mère, depuis 5 ou 6 jours. Il tousse, paraît-il, et respire mal depuis samedi matin.

C'est un enfant malingre, à évolution tardive, ayant parlé très tard. Il a eu la fièvre typhoïde à 3 ans et demi.

L'examen direct montre deux fausses membranes sur les deux amygdales, elles sont assez épaisses, adhérentes. Ganglions nombreux mais peu tuméfiés, toux peu fréquente, franchement croupale.

Tirage modéré mais continu, pas de crises dyspnéiques.

A l'auscultation, diminution du murmure vésiculaire dans le tiers supérieur gauche et retentissement vocal à la partie moyenne du poumon droit.

Temp. 38°,5, P. 110, petit. Pas d'albumine dans les urines. Lavage de la gorge à l'eau de chaux, suivi d'un badigeonnage au phénol sulfuriciné, vomitif provoquant une légère dyspnée. Vin, rhum, jus de viande, lait, œufs au madère.

M. le Professeur Carrieu, appelé, injecte un tube de sérum de Roux et ensemence un tube à culture, à 9 heures du soir.

31. Au matin, nuit meilleure, voix toujours étouffée, mais tirage un peu moins prononcé. Temp. 37°,6. Ganglions dans le même état. Les fausses membranes sont plus minces et semblent légèrement transparentes.

Le soir, 24 heures après la piqûre, grande amélioration, plus de fausses membranes, on voit une excavation légère à la place qu'elles occupaient, la toux devient humide. Temp. 37°.

Quelques râles sous-crépitaux au point où il y avait du retentissement.

Le 1^{er} Novembre au matin, l'enfant paraît guéri, les ganglions ont beaucoup diminué. Plus de fausses membranes, toux meilleure. Temp. 37°,1, Pas d'albumine.

Le 2, l'enfant se lève et s'amuse. Plus de traces de diphtérie.

Les jours suivants la santé est bonne.

Le 8, dans la nuit, M. le D^r Bermont est appelé pour une toux croupale qui disparaît le lendemain. La guérison s'est maintenue depuis.

L'examen bactériologique, fait par M. le professeur Carrieu, a décelé la présence du bacille de Klebs et d'une grande quantité de streptocoques.

Dans les croups, la dyspnée renseigne sur l'état de l'exsudat

membraneux dans le larynx et la trachée. En arrêtant le développement de cet exsudat, en amenant sa chute rapide, le sérum thérapeutique calme vite les symptômes asphyxiques ; le tirage s'atténue grâce à lui, la trachéotomie est ainsi évitée dans la plupart des cas. Même lorsque celle-ci a été pratiquée, on peut, avec le nouveau traitement, enlever la canule au bout d'un temps très court (48 heures, Perregaux).

Dans les formes à associations, il est évident que le sérum jouit d'une efficacité moindre.

Dans le cas suivant, une seule injection a suffi pour guérir :

R.G..., 4 ans, venant de Lansargues, entre à l'hôpital Suburbain le 12 janvier 1895, dans le service de M. le Professeur Carrieu, salle des contagieux, pavillon n°1.

Début de la maladie, le 26 décembre, par une angine.

État actuel. — L'enfant est assez calme, un peu de tirage sus-sternal. Légère matité du sommet droit et en arrière. Respiration soufflante, bruit laryngé à gauche, quelques sous-crépitations à la base droite.

A l'examen de la gorge, on constate des fausses membranes sur les piliers droits et l'amygdale droite très hypertrophiée,

Température rectale 38°.1, Pouls 100, Respirations 24.

Injection de 18 centim. cubes de sérum de Roux dans le flanc gauche. L'interne avait déjà touché la gorge avec un collutoire contenant :

Sulfuricinate de soude 40 gram.

Acide phénique..... 30 —

Le 13 janvier, température axillaire, matin 30°.5, soir 36°.8. Respirations 24. Respiration encore rude et soufflante.

Potion avec benzoate de soude 1 gram. et sirop d'ipéca 15 gram. II gouttes de perchlorure de fer par tasse de lait, jusqu'à X et XII gouttes par vingt-quatre heures.

14. Plus de bruit laryngé, température au-dessous de 37°. Pas d'albumine dans les urines, respiration un peu soufflante au sommet droit.

15. Respiration normale, état général excellent.

Sort guéri le 18. L'examen bactériologique a montré le bacille de Klebs-Löffler avec des staphylocoques.

Cette autre observation montre bien la transformation rapide apportée par le sérum dans l'état local :

B. V..., âgé de 3 ans et demi, de Vandargues (Hérault), entre le 28 novembre 1894 à l'hôpital Suburbain, dans le service de M. le professeur Carrieu.

Père et mère bronchitiques, un frère et une sœur morts en bas âge, après une courte maladie(?). Oncle et tante paternels morts probablement tuberculeux. Il s'enrhume facilement, et a toutes les apparences de la scrofule. Il y a eu ces jours derniers des cas de croups dans son village.

Sa maladie remonte à cinq jours. Samedi, 25 novembre, il s'est senti mal, a été pris de céphalalgie et de toux un peu rauque. Le lendemain, ces symptômes s'accroissent, la toux est plus fréquente et plus rauque. Un médecin, appelé, ordonne un vomitif. Mardi, l'état s'aggrave, la voix et la toux se voilent, les quintes de toux sont continues; dans la nuit, crises asphyxiques menaçantes. Le mercredi, on donne un second vomitif, et le malade est amené à l'hôpital.

A son entrée il est abattu, les traits tirés, la respiration pénible, les lèvres pâlies; cornage intense, voix et toux étouffées, quintes de toux amenant le rejet de fausses membranes.

Les ganglions sous-maxillaires sont volumineux à droite et douloureux à la pression, le thorax est partout sonore à la percussion en arrière. Sous-crépitants, sibilants et ronflants à l'auscultation.

A l'examen de la gorge, nombreuses fausses membranes adhérentes sur les piliers postérieurs et sur le pharynx, amygdale gauche hypertrophiée, entièrement recouverte par l'exsudat. On fait un ensemencement. Température rectale 37°, 3.

Potion au benzoate de soude, lavages à l'eau boriquée, lait et rhum. Injection de 20 centim. cubes de sérum de Roux.

29. Température rectale de 38°, le matin. La nuit a été assez bonne, deux heures de sommeil, amélioration notable, toux et voix plus distinctes, le tirage a disparu, mais le cornage persiste moins fort, rejet de fausses membranes; celles-ci recouvrent toujours l'arrière-gorge. On fait un deuxième ensemencement.

A 9 heures du matin, injection de 10 centim. cubes de sérum.

Soir, température rectale 38°.2; il y a moins de prostration, respiration plus libre. Attouchements au perchlorure de fer.

30. Température 37°.5. Nuit bonne, plus de tirage, toux plus grasse, le cornage est intermittent. Les fausses membranes sont moins nombreuses, transparentes, moins adhérentes, amygdale gauche toujours hypertrophiée. Traces d'albumine dans les urines que l'enfant ne peut garder. 10 gram. de sirop d'ipéca ajoutés à la potion au benzoate. Température rectale du soir 37°.5.

1^{er} décembre. Nuit un peu agitée, quintes de toux légèrement rauques, les fausses membranes ont disparu, sauf sur l'amygdale gauche où il reste un point blanchâtre.

A l'auscultation, respiration rude, bruit laryngé, quelques sous-crépitants.

Injection de 10 centim. cubes de sérum.

Soir, température 38°, agitation.

2. Temp. 37°.2. Nuit excellente, toux grasse, voix normale, l'enfant s'amuse sur son lit, à la visite. Plus de fausses membranes mais des mucosités. Vin de quinquina, suppression du benzoate et de l'ipéca. Les tubes ensemencés ont donné des bacilles de Löffler et quelques cocci.

Soir, Temp. 37°. Le mieux continue.

3. Temp. 37°.4. Etat très satisfaisant, la toux a presque disparu, l'enfant se lève.

Soir, Temp. 37°.

4. Temp. 37°,4, l'enfant est guéri et il sort le 10.

Même les croups non diphtériques sont influencés par le sérum, témoin cette autre observation :

C. G. . . , âgée de 17 mois, venant de Lattes, entre 16 janvier 1895, à 4 heures du soir, dans le service de M. le professeur Carrieu, à l'hôpital Suburbain, pavillon des contagieux.

Enfant lymphatique.

Le début de la maladie remonte à deux jours, l'enfant était agitée, depuis le 14. Hier soir, 15, la voix est devenue rauque, la respiration difficile.

16. La dyspnée est considérable, la voix rauque, il n'y a pas de toux. P. 100, R. 38, T. rectale 38°.

A l'auscultation, bruit laryngé des deux côtés, quelques sous-crépitations à la fin de l'inspiration à la base droite.

A l'examen de la gorge : rougeur du voile du palais, amygdale droite présentant un semis de points blanchâtres, pas de fausses membranes.

On fait un ensemencement.

Injection de 18 centim. cub. de sérum de Roux. Lavages bori-
qués deux à trois gouttes par jour de perchlorure de fer.

17. Au matin, mieux sensible, la nuit a été bonne, sauf deux ou trois quintes de toux.

T. rectale 37°.8, R. 30.

A la gorge, il n'y a que de la rougeur.

18. L'enfant va toujours mieux, la température est de 37°, R. 28, rien à la gorge.

19. Apyrexie complète. Pas de dyspnée, quelques sous-crépitations à la base droite.

20. Même état.

21. T. 37°.4. Foyer de broncho-pneumonie à la base droite, rien à la gorge, peu de dyspnée.

22. Toujours ce foyer de broncho-pneumonie.

23. La mère emmène son enfant, on n'a pu assister à l'évolution de la complication pulmonaire.

Lesensemencements sur sérum ont été négatifs.

Enfin cette dernière observation fera ressortir encore l'action sur l'état local.

D. M..., âgée de 6 ans, sans antécédents personnels ni héréditaires, demeurant à Montpellier.

La maladie a débuté, dans la nuit du 5 au 6 avril 1895, par de la céphalée et de l'abattement.

Le lendemain, dans la journée, la déglutition est difficile.

8. L'état s'aggrave, malgré un vomitif donné la veille. M. le Dr Castan, appelé, constate une angine suspecte et envoie la malade à l'hôpital.

Elle entre le 9, dans le service de M. le professeur Carrieu, où on lui fait une injection de 15 centim. cubes de sérum de Roux.

La température est de 38°.2 dans la soirée.

A l'examen direct, on voit le voile du palais, les amygdales et les piliers complètement tapissés de fausses membranes épaisses et adhérentes, blanches, piquées par place de points jaunes.

Dyspnée légère, toux grasse, peu fréquente ; état général assez bon.

On fait un ensemencement.

10. Les fausses membranes persistent.

Injection de 20 centim. cubes de sérum.

Respiration normale à l'auscultation. L'état général se maintient, mais la douleur gêne beaucoup la déglutition, la langue est saburrale.

Lavages à la liqueur de Labarraque à 5 %, purgatif huileux.

Potion au benzoate de soude et sirop de Tolu.

La température est de 37°.3 le matin et de 37°.9 le soir.

Le soir, les fausses membranes tombent complètement par le lavage.

11. On a constaté, par l'examen bactériologique, le bacille de Löffler.

Température : matin 37°.8, soir 37°.6. On remarque quelques points blancs sur les amygdales.

Injection de 10 centim. cubes de sérum. Le lait et le jus de viande sont toujours difficilement pris, on continue les lavages.

12. Bon état général, le pouls est cependant un peu faible. On prescrit du café au rhum. Encore quelques points blancs.

Injection de 10 centim. cubes de sérum.

Température : matin 37°.3, soir 37°.9.

Urines normales ; l'enfant dort bien et ne se plaint qu'en avalant.

13. Température : matin 36°.6 ; soir 37°.9. Pouls toujours un peu faible, on continue le café au rhum et les lavages. Les points blancs persistent.

14. Matin temp. 37°, soir temp. 36°.6. Etat général excellent, tout a disparu, il y a un peu de paralysie du voile du palais.

15. L'amélioration se maintient. La température ne dépasse pas 37°. On constate sur le tronc et les membres un exanthème s'effaçant à la pression : cette éruption est morbilliforme et prurigineuse.

16. L'ensemencement d'un tube de sérum avec les mucosités prises au fond de la gorge ne donnant plus de culture, l'enfant sort guérie quelques jours après.

1°. ETAT GÉNÉRAL. — « L'état général des enfants traités par le sérum s'améliore très vite, à moins qu'ils ne soient venus à une période trop avancée de l'affection. On peut dire que l'aspect

de la plupart des malades est tout différent de ce qu'il était autrefois ; on ne voit presque plus dans les salles de ces figures pâles et plombées ; elles restent au contraire rosées, et l'attitude des enfants est plus vive et plus gaie. L'appétit revient vite, et l'amaigrissement est peu prononcé. La durée du séjour à l'hôpital est notablement diminuée (Roux, Martin et Chaillou).»

Nous avons pu, en effet, nous assurer, dans les salles, de l'exactitude de cette description, la plupart des petits malades jouaient assis sur leurs lits le lendemain ou le surlendemain de l'injection.

a). *Température.* — Après la première injection, dans les angines diphthériques pures et dans celles où le bacille de Klebs est associé au staphylocoque pyogène, on observe quelquefois une chute brusque le lendemain, une heure après il y a un peu d'élévation thermique ; mais souvent la descente se fait en lysis, il en est toujours ainsi dans l'association avec le streptocoque. Le lysis est la règle dans les croups opérés purs ou associés ; les non opérés se comportent comme les angines.

b). *Pouls.* — L'action sur le pouls est plus lente, les pulsations ne redeviennent normales que deux jours après la chute de la température. Les quelques heures qui suivent l'injection sont marquées par de la fréquence, ainsi que l'a fait constater M. Variot (*Journal de clinique et de thérapeutique*, 28 février 1895). Dans les associations, surtout dans celle avec le streptocoque, les pulsations restent fréquentes quelques jours ; en même temps qu'il se ralentit, le pouls se relève, devient plus fort.

c). *Respiration.* — Elle suit les variations de la température et du pouls.

d). *Albumine.* — Nous ne pouvons que renvoyer à ce que nous avons dit au sujet des indications.

CHAPITRE V

Les accidents de la sérothérapie.

On a publié, depuis la communication du D^r Roux au Congrès de Buda-Pest, un certain nombre d'accidents imputables aux injections de sérum. Nous grouperons ces faits, en y ajoutant ceux qu'il nous a été donné d'observer.

1° ACCIDENTS LOCAUX. — Ils sont rares et résultent d'un défaut de précautions antiseptiques. On a noté, au niveau du point piqué, une rougeur persistant 24-48 heures (Roux) et des abcès cutanés : M. Roux a eu 3 abcès sur ses 300 inoculés. M. Perregaux en relate un seul sur 600 piqûres. Bokaï a constaté des ecchymoses consécutives aux injections. En tout cas, ces manifestations locales ont toujours eu un pronostic bénin : les abcès incisés ont rapidement guéri.

2° ACCIDENTS GÉNÉRAUX. — a) *Eruptions cutanées.* — L'urticaire est la plus fréquente de ces éruptions. On a signalé aussi l'érythème polymorphe, l'érythème scarlatiniforme, le purpura. A l'hôpital Trousseau, ces éruptions se sont montrées 33 fois sur 249 cas, ainsi réparties : 14 urticaires, 9 érythèmes polymorphes, 9 érythèmes scarlatiniformes, 1 purpura. MM. Lebreton et Magdeleine (*Société médicale des hôpitaux*, 1^{er} février 1895) les ont notées 70 fois sur 258 diphtériques.

Ces éruptions apparaissent de 3 à 5 jours ou 15 jours après l'injection ; elles coïncident parfois avec de la fièvre et des arthropathies. Leur durée varie de quelques heures à 3 jours.

C'est au sérum qu'on doit attribuer ces manifestations cutanées, qui diffèrent de celles qui se produisent dans la diphtérie où elles sont rares et s'accompagnent de phénomènes généraux graves ; elles se sont déclarées d'ailleurs dans des cas où l'on faisait des inoculations préventives et dans ceux où la diphtérie n'était pas en cause. Elles ne sont pas dues à l'antitoxine contenue dans le sérum, mais aux principes du sérum lui-même : M. Bertin (de Nantes), qui s'est servi du sérum de cheval non immunisé, les a en effet trouvées aussi ; M. Sevestre, en traitant des angines blanches par le sérum simple, les a relevées 4 fois (*Société Méd. Hôp.*, 8 mars 1895), M. Hayem a fait remarquer à ce propos qu'il avait établi depuis longtemps que le sérum d'un animal était toxique pour un animal d'une espèce différente.

Les observations suivantes méritent d'être rapportées comme exemples de ces éruptions :

I.—Albert C..., 18 mois, entré à l'Hôpital Suburbain, le jeudi 18 octobre à midi, dans le service de M. le professeur Carrieu, au pavillon n° 1 des contagieux.

Il a toujours été maladif et sort à peine d'une coqueluche qui a duré plusieurs mois. Dans sa famille, on note un cousin et un frère de sa mère morts du croup.

Depuis quelques jours, l'enfant paraissait en bonne santé quand, mardi, se sont montrés les premiers symptômes de la maladie actuelle. Toux légère dans l'après-midi, nuit agitée ; le lendemain l'état s'aggrave, voix et toux un peu rauques ; il est envoyé à l'hôpital jeudi à midi, par M. le professeur agrégé Baumel, avec le diagnostic de croup.

Il présente à ce moment de l'abattement et de la somnolence,

la respiration est sifflante, la dyspnée assez intense, tirage sus et sous-sternal assez marqué. 52 inspirations par minute. Toux rauque arrivant par quintes, voix éteinte. Face bouffie, congestionnée, chaîne ganglionnaire sensible de chaque côté du sterno-mastoïdien.

Submatité à la base droite, sous-crépitanants plus fins à gauche. A l'examen de la gorge, on ne voit que de la rougeur et une tâche blanchâtre en arrière de l'amygdale droite.

M. le professeur Carrieu, appelé d'urgence, injecte 10 centim. cubes de sérum de Roux à 4 heures du soir et prescrit une potion avec 1 gram. de benzoate de soude et des lavages boricués. P. 158, R. 64.

A 7 heures, légère amélioration. Resp. 46, P. 144, moins dépressible. L'enfant a pu boire du lait et paraît moins anxieux. Il passe une bonne nuit. Examen bactériologique positif.

Vendredi matin 19. Aspect général meilleur, voix moins rauque et moins éteinte. La matité de la base droite est remplacée par de la sonorité exagérée, les sous-crépitanants persistent. Plus de tâche blanche amygdalienne. Temp. 37°.8, R. 50. Le tirage a presque disparu. L'état général est bon. L'examen bactériologique est positif.

A 2 heures, le mieux persiste. A 3 heures, on injecte encore 15 centim. cubes de sérum. P. 152, R. 48, Temp. rectale 37°.7.

Samedi 20, au matin, l'enfant a passé une bonne nuit, la voix est de plus en plus nette, la toux plus grasse. Temp. 38°.2, R. 52, P. 150.

A 2 h. 1/2, injection de 10 centim. cubes de sérum.

Le pouls est plus fort, la face n'est plus congestionnée.

Dimanche 21, la nuit a été un peu agitée, mais les sous-crépitanants ont presque disparu, la toux est coqueluchoïde. Temp. 37°.7, R. 45, P. 140.

Le soir, la toux est moins fréquente, on injecte à 4 heures 7 centim. cubes 1/2 de sérum. Temp. 36°.5, R. 52, P. 150.

Diarrhée assez intense, glaireuse, striée de sang.

Lundi 22, l'enfant va mieux, il s'assied sur son lit et s'amuse, la diarrhée persiste. On donne, eau seconde de chaux 200 gram. à prendre par cuillerées dans du lait. Temp. 38°.4, R. 47, P. 144.

Le soir, Temp. 37°.2, R. 40, P. 130.

Mardi 23, dans la soirée d'hier s'est montré sur l'abdomen un érythème à larges plaques de forme irrégulière. Ce matin, il a gagné la face antérieure des genoux, les faces latérales du coude-pied et les poignets, il y a un peu d'agitation. Temp. 37°.3, R. 35, P. 100.

Soir, même état, l'érythème s'efface. Temp. 37°, R. 33, P. 100.

Mercredi 24. L'érythème a reparu dans la nuit, il couvre presque tout le tronc et les membres inférieurs, la nuit, a été un peu agitée, toux très légère. Temp. 38°, R. 40, P. 114.

Soir, l'éruption envahit peu à peu le visage et les membres supérieurs, elle est moins vive sur l'abdomen. Temp. 38°, R. 43.

Jedi 25. L'érythème semble disparaître pour reparaître quelques heures après ; il est plus intense le matin que le soir. L'état général se maintient excellent. Temp. Matin 36°, Soir 38°.2.

Vendredi 26, l'érythème a disparu presque complètement, la nuit a été bonne. Temp. 37°.9, R. 44, P. 140 le matin ; soir Temp. 37°.9, R. 42, P. 140,

Samedi 29, toux légère, un peu de bronchite.

Le mieux persiste et l'enfant peut sortir guéri le 4 novembre.

L'examen bactériologique a été négatif à ce moment.

II. — J..., Jules, âgé de 11 ans, entre à l'Hôpital Suburbain, le 9 janvier 1895, dans le service de M. le professeur Carrieu, au pavillon n° 1 des contagieux.

Chétif, nerveux, cet enfant a eu un frère mort de méningite tuberculeuse.

Il est malade depuis deux jours, toussant un peu et courbaturé. Le 9 janvier, la voix étant devenue rauque et la respiration difficile, on se décide à le faire entrer à l'hôpital.

Il présente à ce moment une grande agitation, la toux est rauque, fréquente et par accès.

L'auscultation décèle une bronchite généralisée.

Injection de 18 centim. cubes de sérum de Roux.

Le lendemain, temp. 39°.7, agitation extrême ; il a eu dans la nuit un peu de délire. On prescrit une potion bromurée.

Le soir, temp. 39°.5, moins d'agitation, voix moins rauque, toux encore assez fréquente, un peu plus grasse amenant quelques crachats.

Le 11, le mieux continué. Température. Matin 39°.1, soir 38°.8. Bronchite généralisée à l'auscultation. L'examen de la gorge montre seulement de la rougeur au niveau des piliers.

Le 13, chute brusque de la température, de 39°.3, le matin et de 37°.2, le soir. La voix est encore un peu rauque, mais l'enfant est gai, se sent très bien, cause facilement.

Le 14, l'amélioration persiste, la température reste quelques jours au-dessous de 37°.5.

Le 17 au soir, la température monte à 37°.8, l'enfant est pris de malaise, et une éruption d'urticaire couvre la face antérieure des avant-bras et la partie interne des cuisses. Cette éruption est prurigineuse et s'efface trois ou quatre heures après.

Le 18, tout est rentré dans l'ordre et la convalescence suit sa marche régulière.

Le 21 au matin, il commence à se lever dans la journée. Mais le soir, il présente une température de 37°.5, un pouls rapide, de l'agitation. Ces phénomènes sont attribués à la fatigue.

Le lendemain 22, au matin, la température monte à 38°.1, et dans l'après-midi apparaît une nouvelle éruption de plaques ortiées, aussi éphémère d'ailleurs que la première, et le 24, l'enfant quitte l'hôpital. Vu quinze jours après sa sortie, il était toujours bien.

L'ensemencement des mucosités sur sérum a montré qu'on

avait affaire à des micrococci et à de gros bacilles disposés en filaments. Il n'y avait pas de bacille de Klebs.

III. — Enfant de 29 mois, vu le dimanche 23 décembre 1894 par M. le professeur Carrieu à Cournonsec, avec MM. les D^{rs} Castan et Laussel : il présentait des fausses membranes caractéristiques, du jetage, du tirage, la voix rauque et des accès de suffocation, de la fièvre et de l'albumine dans les urines. On avait badigeonné la gorge au nitrate d'argent et donné du perchlorure de fer à l'intérieur.

Injection de 20 centim. cub. de sérum.

Le mardi, plus de fièvre, ni de fausses membranes, voix encore voilée.

Le vendredi, éruption ortiée sur tout le corps, prurit, un peu de bouffissure de la face. Le samedi, l'éruption est généralisée.

Le dimanche, l'enfant va bien.

b. *Arthropathies*. — On les a rencontrées dans la diphtérie, mais elles sont loin d'être ordinaires. Bourey (Thèse de Paris, 1883) n'avait pu en citer un cas authentique. Lyonnet (*Lyon médical*, 1891) les considère comme exceptionnelles. Bernarbeig (Thèse de Paris, 1894) en rapporte en tout dix observations. Depuis l'emploi du sérum, ces complications articulaires se produisent assez souvent ; on les a observées dans les angines et les croups non diphtériques, traités par la sérothérapie, et dans les inoculations préventives. Nous n'avons pu personnellement recueillir un exemple de ces arthropathies. Mais, à l'hôpital Trousseau, on les a notées 4 fois à l'hôpital et 17 fois, les malades une fois sortis, sur 249 enfants. Elles coïncident souvent avec la fièvre et les éruptions : dans un cas, cité par M. Perregaux et dû à M. Thibierge, elles ont été accompagnées de symptômes très graves. Plus rares que les éruptions, elles apparaissent de 5 à 45 jours en moyenne après l'injection : leur durée est de quelques heures

à plusieurs jours. Broca, chez un enfant de 9 ans, dut faire l'arthrotomie du coude à la suite d'un épanchement purulent survenu deux mois après une diphtérie traitée par le sérum ; il est vrai qu'il ajoute avoir vu un fait semblable avant l'application du nouveau traitement (*Revue des maladies de l'enfance*, janvier 1895). Heimann (*Berl. Klin. Woch.*, 1895, n° 10) relate un cas de douleurs rhumatoïdes consécutives à l'injection et guéries en quarante-huit heures ; Haller, un exsudat du genou, huit jours après une dose unique. Le professeur Romniciano, de Bucarest (*Mercredi médical*, 24 avril 1895), a observé une arthropathie chez un enfant de 5 ans, quinze jours après l'injection. Les articulations atteintes sont généralement : le genou, la hanche, le cou-de-pied ; il peut y avoir du gonflement et de la rougeur, le pronostic est bénin dans la plupart des cas.

c. *Accidents cardiaques.* — D'après M. Baginsky (Congrès de Munich, avril 1895), l'état du cœur, avant la sérothérapie, chez les malades qu'il a soignés, était, le suivant : dans 26 % des cas, modification de rythme ; dans 32 %, dilatation ; dans 10 %, mort par syncope. Depuis la sérothérapie, il est arrivé à ces moyennes : mort par syncope, 0,6 % des cas, modification de rythme 50 %. Fischl, de Prague, a rapporté un ralentissement du pouls à la suite d'une angine à streptocoques pure traitée par le sérum (*Versammlung de Naturf. und Aertze in Wien*, 1894). Rauchfüss, au Congrès de Munich, met en cause le sérum dans la fréquence des myocardites dans la diphtérie. En somme, les troubles cardiaques sont mal connus et ne reposent encore que sur un trop petit nombre de cas.

d. *Accidents d'intoxication générale.* — Nous en avons relevé un exemple dans la thèse de M. Perregeaux, emprunté à M. Thibierge : fillette de 4 ans, neuf jours après la première injection de 20 centim. cubes de sérum (on injecta en tout 35 centim.

cubes), albuminurie, vomissements, érythème à larges plaques, arthropathies, guérison, le tout évoluant en près de deux mois.

Le cas suivant mérite aussi d'être rapporté : Trois jours après une injection de sérum de Behring n° 1, éruption pétéchiale généralisée, chute des fausses membranes et de la fièvre, mais les amygdales restent ulcérées et saignantes. Une semaine après l'injection, vomissements incoercibles, mort. A l'autopsie, dégénérescence graisseuse du cœur, néphrite parenchymateuse, gastro-entérite hémorrhagique (Hagenbach. *Correspondenz-blatt für Schweizer Aertze* 1^{er} janvier 1895). On peut se demander ici, il est vrai, si, à côté du bacille de Löffler, il n'y avait pas un autre bacille non influencé par le sérum.

Dans une épidémie de diphtérie survenue à Meyrannes, près Saint-Ambroix, en décembre 1894, on a constaté un accident semblable à celui du Carl Goebel.

Il s'agit d'un malade, âgé de 4 ans, qui, le 23 décembre, présentait des fausses membranes grisâtres et adhérentes dans le nez, l'arrière-gorge, avec fièvre intense.

On injecte 10 centim. cub. de sérum de Roux.

Amélioration le lendemain, diminution de la fièvre, fausses membranes se détachant mieux. On injecte le restant du tube. L'amélioration s'accroît dans la journée.

Le 25 au matin, éruption morbilliforme autour du cou et sur le devant du thorax, pointillé sur les fesses et les jambes, plus de fièvre. L'état général est meilleur, la gorge se déterge facilement, la déglutition se fait bien, la respiration aussi.

Soir, l'éruption gagne les fesses, les cuisses et les jambes. Nuit bonne. Lait.

26, matin. Eruption généralisée, rouge foncée, livide en certains endroits : on dirait du purpura.

Quelques heures après, hémorrhagie intestinale, mort dans le collapsus.

L'examen bactériologique n'a pas été fait, mais il l'a été pour d'autres cas. D'ailleurs, la contagion est en faveur de la diphtérie, 4 malades ayant été atteints dans une même famille. De deux enfants, couchant dans le même appartement, l'un mourut en trois heures; la sœur contracta une angine membraneuse peu après. Il y avait eu auparavant onze cas dans le village.

Dans le numéro de janvier 1895 de la *Revue mensuelle des Maladies de l'Enfance*, le Dr Committon a publié une observation d'angine pseudo-membraneuse traitée par le sérum de Roux: neuf jours après la première injection, érythème, bouffissure, arthropathies, albuminurie et convulsions urémiques durant trois jours et se terminant par la guérison (fillette de 12 ans).

MM. Guinon et Rouffilange, dans le même journal (Mars 1895), racontent le fait d'une fillette de 3 ans, atteinte d'angine membraneuse et soumise à trois injections, l'une de 15 centim. cubes de sérum de Roux, le 15 décembre 1894, l'autre de 5 centim. cubes le 16, la troisième le 17, de 10 centim. cubes. Le 18, anurie, vomissements, diarrhée fétide; le 19, émission de 500 gram. d'urine; le 20, de 250 gram.; injection ce jour-là de 10 centim. cubes de sérum, anurie, convulsions toniques, mort. Les auteurs concluent qu'il y a contre-indication à de nouvelles injections quand le rein est fermé.

Kaupe (Berlin. *Klin. Woch.* 1895 n° 10) a vu, huit jours après, une injection de sérum, une éruption d'urticaire et, treize jours après l'injection, un œdème formidable généralisé avec fièvre et, deux jours après, des accidents cholériformes; la fillette, âgée de 5 ans, guérit.

M. Izor-Alfodi (*Revue Mal., Enf.* mai 1895 analyse de Gyogaszat n° 5) fit à une fillette de 3 ans une injection préventive de 2 centim. cubes de sérum de Behring n° 1; le lendemain l'enfant était abattue, le deuxième jour, elle avait une température de 40°,2, de la rachialgie, de l'albuminurie; le troisième jour, des nausées, des pétéchie, mort le quatrième.

On avait remarqué des accidents de ce genre à la suite des injections préventives de sérum de Roux (Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, Avril 1895), mais sans issue fatale.

Il semble donc bien que, si tous les accidents graves mis sur le compte du sérum ne lui sont pas imputables, il soit cependant coupable de quelques-uns.

e. *Exaltation de la tuberculose.* — Le sérum thérapeutique est incapable d'empêcher l'action nuisible de la diphtérie sur la tuberculose, constatée par MM. Roux et Variot (*Journal de clinique et de thérapeutique infantiles*, 17 janvier 1895). Indépendamment des élévations thermiques que les inoculations déterminent chez les enfants tuberculeux, ce que font du reste toutes les injections sous-cutanées chez ces malades, d'après M. Hutinel (*Sem. méd.*, 16 mars 1895), le sérum antidiphtérique a paru parfois donner un coup de fouet à la tuberculose.

L'observation suivante, due à l'obligeance de M. Hermantier, de Cette, et soigneusement recueillie par M. Guérin-Valmalle, interne des hôpitaux de Montpellier, est intéressante au point de vue qui nous occupe :

M^{me} B..., âgée de 28 ans, a présenté depuis 3 ans, des symptômes évidents de bacillose : elle a eu plusieurs hémoptysies ; elle est grosse de 4 mois et a présenté, jusqu'à son arrivée à Cette, le 28 novembre 1894, des vomissements qui ont disparu depuis. Elle est atteinte en outre d'une tachycardie, se traduisant par 140 à 175 pulsations, avec dyspnée presque continue à crises paroxystiques ; accidents qui se sont un peu amendés à la suite d'une application de teinture d'iode sur la région précordiale, il y a quatre jours. Ces symptômes sont rattachés à de l'adénopathie trachéo-bronchique.

Histoire de la maladie actuelle. — Le 30 décembre 1894, la

malade se plaint d'une légère douleur à la gorge et d'un peu de gêne à la déglutition. L'examen direct montre la partie inférieure du voile du palais, les amygdales, les piliers très rouges, sans fausses membranes ni enduit pultacé. Au-dessus de l'amygdale gauche, on remarque, au-dessous de la partie inférieure gauche du voile du palais, une petite ulcération que le mari dit exister depuis quinze jours.

Les ganglions sous-maxillaires des deux côtés sont engorgés et peu douloureux, la région est empâtée et légèrement rouge, surtout à gauche.

La malade a le visage émacié, l'état général est assez précaire.

A la percussion, submatité aux deux sommets. Auscultation : inspiration très rude, expiration prolongée et craquements humides, surtout à gauche ; à droite et en arrière, signes de cavernules.

Pouls petit, rapide, dépressible, bruits cardiaques fortement frappés, sans souffle.

Toux sèche, fréquente, amenant des vomissements après le repas.

Digestions pénibles, constipation.

L'abdomen n'est pas volumineux, dernières règles datant du 15 août, le fœtus n'a pas donné signe de vie.

31. M. Hermantier voit deux fois la malade ; la douleur de gorge est plus vive, la rougeur est intense, l'amygdale gauche hypertrophiée. Fièvre légère le soir, comme toujours d'ailleurs depuis quelque temps.

1^{er} janvier 1895. Même état, léger exsudat blanchâtre sur le pilier antérieur et l'amygdale gauches.

On fait des badigeonnages antiseptiques.

2. Matin, temp. 37°.8. Fausses membranes grisâtres minces, recouvrant toute l'arrière gorge ; blanches et crémeuses au niveau

de l'ulcération et sur le pilier antérieur gauche. P. 108. La malade a toussé toute la nuit.

Soir, temp. 38°.8, la fièvre a été surtout marquée à 4 heures du soir, toux fréquente, déglutition très pénible. Les fausses membranes semblent épaissies, elles sont très adhérentes, voix nasonnée, P. 112. Collutoire à la glycérine salicylée.

Lait, bouillon, vin de Samos.

Un fragment de membrane, envoyé au laboratoire d'anatomie pathologique, donne un résultat négatif à l'examen bactériologique.

3. Matin, temp. 38°.9. Fausses membranes peu épaissies et d'une couleur plus foncée, la déglutition est impossible, tant elle est douloureuse, le pharynx entier paraît pris.

On injecte, à 9 heures du matin, 15 centim. cubes de sérum de Roux.

A midi, les fausses membranes se détachent très facilement, la malade en rejette en quantité, de sorte que la gorge se trouve rapidement nettoyée, la muqueuse se montre rouge au-dessous. On continue les badigeonnages antiseptiques.

L'urine ne contient pas d'albumine, le pouls est à 128.

Soir, temp. 38°, 1. La toux se produit souvent, la malade est agitée, elle vomit, la respiration est un peu gênée, les fausses membranes ont reformé une mince couche, P. 124. On donne une potion opiacée pour calmer les efforts de toux.

4. Matin, temp. 37°.3 ; P. 124. Enduit blanc crémeux à la place des fausses membranes de la veille, surtout sur la luette ; points blancs sur les amygdales. La malade rend en se mouchant une grande quantité de mucosités ; la nuit a cependant été assez calme. Elle a uriné 450 gram. ; l'analyse révèle beaucoup d'urée et de phosphates.

A midi, temp. 38°, 1 ; P. 136. La toux est fréquente et l'expectoration difficile.

5. Temp. 38°.6, P. 124. La nuit a été bonne. L'état local est

à peu près ce qu'il était hier : on voit toujours l'exsudat blanc sur la face antérieure du voile du palais et de la luette, tapissant aussi l'amygdale et le pilier gauches. Mais le pharynx est plus intéressé qu'hier : l'examen direct, aussi loin qu'il peut être porté, fait voir des pseudo-membranes nombreuses, et l'otalgie, dont souffre la malade, jointe aux mucosités nasales, prouve la participation du pharynx nasal à la maladie.

On injecte encore, à 10 heures du matin, 11 centim. cubes de sérum. Dans la journée l'otalgie est vive, des crises dyspnéiques très courtes ont fatigué la malade.

Soir, Temp. 38°.6, P. 136. Les fausses membranes s'amincissent, un nouvel examen, pratiqué hier, est resté négatif en ce qui concerne le bacille de Klebs : nombreux cocci en grappes et en chaînettes et bacille court et trapu se décolorant par le Gram.

5 heures du soir, Temp. 39°.4, P. 136. La malade a pu manger deux biscuits, mais la toux est pénible. L'état local n'a pas changé.

A 10 heures du soir, elle se sent mieux. Les fausses membranes n'existent qu'entre la luette et le pilier gauche et sur un point de l'amygdale gauche. Elle a senti pour la première fois remuer le fœtus. Lavages et collutoire antiseptiques.

6. Matin, Temp. 37°, P. 120. La malade a bien dormi, les membranes du pharynx s'amincissent.

Soir, Temp. 38°.4, P. 132. Même état. Liquides et aliments sont rejetés par le nez.

7. Matin, Temp. 36°.2, P. 114. Fausses membranes disparues, il n'y a plus de jetage. Il y a eu de la dyspnée dans la nuit. Pouls plus fort. L'état général est très amélioré.

Soir, Temp. 38°.3, P. 124. On enlève deux petites membranes pharyngées. Difficulté à la déglutition, ganglions diminués.

Le 8 au matin, il y a toujours de la douleur en avalant, et la

toux arrive par quintes, le jetage s'est reproduit, plus de fausses membranes.

Soir, Temp. 38°.5, P. 126. La toux et les vomissements persistent.

9. Matin, Temp. 37°.2, P. 120. Otalgie intense, rapidement calmée, les aliments refluent par le nez.

Soir, Temp. 38°.4, P. 122. Même état.

10. Matin, Temp. 36°.8, P. 112. Vomissements la nuit dernière produits par la toux. L'otalgie a diminué.

Soir, Temp. 38°, P. 116.

11. Matin, Temp. 36°.6, P. 104.

L'état reste quelques jours stationnaire, quand le 23 M. B... est prise des douleurs de l'enfantement et accouche d'un fœtus de 4 mois 1/2 à 5 mois; le travail est lent, ainsi que la délivrance. La malade reste très abattue, le pouls faible est à 136. Mort le lendemain 24.

Il nous reste à nous demander, en terminant cette énumération des accidents de la sérothérapie, si celle-ci diminue au moins les complications de la diphtérie et en particulier les paralysies. On n'a pu dresser encore de statistiques pour résoudre le problème. Ce qui paraît établi, c'est que la paralysie, une fois déclarée, le sérum ne peut en amener la guérison. M. Le Gendre a traité sans succès une paraplégie post-diphtérique datant de 2 mois. Le sérum ne prévient pas non plus nécessairement les paralysies : le même auteur a communiqué à la Société médicale des hôpitaux le cas d'une fillette de 5 ans prise, dix jours après sa sortie de l'hôpital, où elle avait été injectée, d'une paralysie du voile du palais. Parmi les 24 diphtériques de l'hôpital Trousseau, on a signalé : 2 paralysies précoces, 4 paraplégies (dont 2 quelques jours après la sortie, les autres une semaine et un mois après) durant 8, 15 jours et 1 mois; 17 paralysies du voile du palais, apparues de quelques jours à un mois après la sortie et variant,

comme durée, de 15 jours à plus d'un mois. Heubner (Congrès de Munich, 2 avril 1895), sur 181 diphthéries pures traitées par le sérum, a eu 12 paralysies et Seitz 8 sur 140.

Ajoutons, pour être complet, la phosphaturie (2 cas de Moizard, *Soc. méd. Hôp.*, 7 décembre 1894 et l'urobilinurie (Le Gendre, *Soc. méd. Hôp.*, 14 décembre 1894), suite des injections de sérum et 1 cas d'épistaxis profuse, quarante-huit heures après l'injection (Mendel, *Berlin. Klin. Woch.*, pag. 1,889, 26 novembre 1894).

CHAPITRE VI

Intubation et trachéotomie, traitement local avec la sérothérapie.

Nous ne ferons pas ici l'historique de l'intubation, ni la description de son procédé opératoire ; cela a été traité de main de maître par M. Bonain (de Brest), et M. A. Chaillou, dans sa thèse de doctorat. Nous n'avons pas non plus à montrer les perfectionnements de l'instrumentation, apportés successivement par O. Dwyer, Ferroud et récemment par M. Tsakiris (*Gazette des Hôpitaux*, 14 mai 1895). Nous examinerons seulement si, avec la sérothérapie, le tubage et la trachéotomie se pratiquent encore, et quelle est de ces deux opérations celle que l'on doit choisir.

Certainement, avec le nouveau traitement, on sera, moins souvent qu'autrefois, appelé à intervenir opératoirement. Bien des croups, qu'on aurait jadis trachéotomisés, n'arrivent pas, grâce au sérum, injecté de bonne heure, à la période asphyxique. Mais malheureusement le diagnostic est parfois posé un peu tard, soit que le malade fasse appeler le médecin au dernier moment, soit que la maladie ait une allure sournoise au début, comme cela se produit souvent, et réclame lorsqu'elle se révèle, par la gravité de ses symptômes, une intervention immédiate.

« Nous savons d'ailleurs, dit M. Bonain, que, sous l'influence du sérum injecté à dose convenable, les fausses membranes ne cessent guère de s'étendre qu'au bout de vingt-quatre heures et ne se détachent d'habitude qu'après trente-six ou quarante-huit

heures, au plus tard le troisième jour. » Il ne faudrait donc pas trop compter sur l'action du sérum, en présence d'un tirage menaçant, surtout si l'on ne peut revoir le malade qu'au bout d'un certain temps.

Devra-t-on dans ces cas trachéotomiser ou intuber ?

L'intubation présente de nombreux avantages : la simplicité, la facilité et la rapidité de son manuel opératoire (10 à 15 secondes), l'absence de danger immédiat, le nombre moindre d'aides ; elle est mieux acceptée des familles, évite l'effusion de sang, abrège la durée du traitement, permet aux malades de parler à voix basse, exige moins de soins consécutifs, en tout cas ces soins sont plus courts, puisque, d'après Ganghofner, cité par Demetrio Galatti, il faut, pour la guérison de la trachéotomie, 14 jours au minimum, et 3 jours au minimum dans l'intubation.

Elle ne semble pas, quoi qu'en dise M. Perregaux, rendre plus fréquentes les complications pulmonaires. Elle n'a pas les inconvénients de la trachéotomie « opération émouvante au plus haut degré, délicate, souvent très laborieuse et n'étant accessible qu'aux chirurgiens à la fois habiles et hardis ». (Verneuil); inconvénients dont les principaux sont : accidents immédiats, tels qu'asphyxie, syncope, blessure d'un gros vaisseau et... suites fâcheuses possibles : érysipèle, hémorragies secondaires par ulcération, phlegmon du cou, sténose de la trachée, cicatrice apparente. Enfin, chez les enfants au-dessous de 2 ans, l'expérience clinique enseigne que la trachéotomie n'aboutit qu'à des échecs.

L'intubation n'est cependant pas complètement dépourvue d'accidents. Une fausse membrane peut oblitérer le tube, et, si on n'enlève pas celui-ci, entraîner l'asphyxie : le tube, peut tomber dans l'œsophage pendant l'extraction. Mais on a exagéré ces dangers ; en général, lorsque une fausse membrane obstrue le tube, celui-ci est rejeté dans les efforts de toux et la dyspnée

s'atténue après ce rejet pour reprendre, il est vrai, plus tard ; on a cependant le temps d'arriver pour réintuber avant qu'une catastrophe se produise. Quant à la déglutition du tube, elle n'a pas grand inconvénient, celui-ci étant rendu le lendemain avec les selles.

Nous compléterons les avantages de l'intubation par des statistiques publiées avant l'emploi du sérum. Voici les résultats recueillis par M. Bonain, dans les divers hôpitaux :

Hôpital des Enfants malades : mortalité des trachéotomisés pendant ces quatre dernières années, 73,19 %.

Hôpital Trousseau : mortalité des trachéotomisés, de février à juillet 1894, 86 %.

Hôpital de l'Est à Londres, de janvier 1893 à octobre 1894, 117 trachéotomisés ; mortalité, 80,6 %.

Hôpital Urban, Berlin, 1890-1893 ; mortalité, 77,5 %.

Enfants au dessous de 2 ans, 1892-93, 108 ; mortalité, 90,7 %.

Enfants Malades, Munich 1887-93 : intubés, 441 cas ; trachéotomisés, 134 ; mortalité, 65,3 %.

Empereur François-Joseph, Prague : 1887-88, trachéotomisés, 286 ; mortalité, 77,6 % ; intubés, 732 ; mortalité, 61,3 %.

1894, 5 premiers mois et périodes où le sérum manque, 67 intubés ; mortalité, 61 %.

Enfants au-dessous de 2 ans, 1893 : 43 intubés, mortalité, 72 %.

1894, 22 intubés ; mortalité 59 %.

Enfants pauvres de la Princesse Stéphanie (Buda-Pesth), 1888-1889 : 182 trachéotomies ; mortalité 83,5 %.

1890-1894, 700 intubations, 66 %.

D'une enquête faite auprès de 400 médecins de tous pays,

G. M. Naughton et W. Maddren, auteurs américains, sont arrivés à ces chiffres :

Trachéotomies, 2,417 cas avec 586 guérisons; mortalité, 75,7 %.

Intubations, 5,546 cas avec 1,691 guérisons; mortalité, 69,5 %.

Stern, sur 519 intubations, donne comme guéris :

1° Au dessous de 2 ans, 15 1/2 %.

2° Entre 2 ans et 2 ans 1/2, 24 1/2 %.

3° Entre 2 ans 1/2 et 3 ans 1/2, 28 9/10 %.

En opposition à une statistique de Bourdillat, qui citait dans les trachéotomisés, 3 % de guérison dans la première catégorie, 12 % dans la deuxième et 17 % dans la troisième.

M. Gillet, dans l'addition d'un plus grand nombre de cas, est arrivé à une conclusion moins brillante :

Sur 8,457 intubations, 2,571 guérisons, c'est-à-dire une proportion de 29,94 %.

Sur 16.293 trachéotomies, 4,902 guérisons, soit une proportion de 33,2 %.

Prescott et Goodtwait, sur 23,941 trachéotomies, ont relevé 28,67 % de guérisons.

L'intubation était employée à Montpellier depuis que M. le professeur Dubrueil en avait montré les avantages en Amérique, dans un article paru dans la *Gazette des Sciences Médicales de Montpellier*, le 4 juin 1887. Le premier essai, fait par M. le professeur agrégé Rauzier, alors interne, et publié le 26 mai dans le même journal, ne réussit guère ; le tubage n'apporta aucun soulagement, et M. Rauzier dut trachéotomiser l'enfant atteint de croup qui guérit à la suite de cette dernière opération. Elle donna

cependant des succès depuis et était employée couramment avant le sérum.

Si l'intubation a eu dans le croup plus de succès que la trachéotomie, a-t-elle bénéficié du nouveau traitement ?

Voici, d'après M. Bonain, le taux de la mortalité des trachéotomies et des intubations depuis l'emploi du sérum dans les mêmes hôpitaux où nous l'avons évaluée ci-dessous :

Trachéotomies : mortalité, 52 %, 49 %, 33 %, 41,6 %, 37,5 %.

Intubations : mortalité, 30,9 %, 7,6 %, 29 %, 13,7 %, 27,4 %.

M. Chaillou, sur 49 enfants intubés, traités par le sérum, a eu 12 morts ; mortalité, 24,48 % : « Le tubage, dit-il, a donc pour premier effet de diminuer considérablement la mortalité qui était, avec la trachéotomie :

De 46 % dans notre premier travail ;

De 40 % dans le travail de M. Moizard ;

De 37,5 % dans le travail de MM. Lebreton et Magdeleine. »

M. d'Astros, de Marseille, sur 28 intubés, traités par le sérum, a eu 10 morts ; mortalité rectifiée, 27,77 %, alors qu'avant la sérothérapie, la mortalité était, à la Conception, de 89 %.

Le professeur Bokai a vu la mortalité tomber à 14,3 % ; elle était avant le sérum, sur 700 cas, de 66 %.

L'intubation est donc le procédé de choix avec la sérothérapie, et les paroles de M. Roux, au Congrès de Buda-Pesth, se trouvent justifiées : « avec le sérum la trachéotomie doit, dans la grande majorité des cas, être remplacée par le tubage. En effet, il n'est plus question maintenant, de laisser un tube à demeure dans le larynx pendant des journées ; il suffira, le plus souvent,

de le maintenir placé pendant vingt-quatre à quarante-huit heures, pour prévenir l'asphyxie imminente et gagner du temps jusqu'à ce que les fausses membranes se détachent. » C'est qu'en effet la durée du séjour du tube est abrégée à la suite de l'injection ; elle a été, d'après Bokai, en moyenne de soixante-cinq heures, avant l'application de la méthode nouvelle ; sur 680 cas, elle était en moyenne de quatre-vingts heures et demie. On peut généralement détuber du troisième au cinquième jour.

Nous adoptons la façon de procéder de M. Chaillou : à moins de diphtérie toxique, de broncho-pneumonie étendue, de bronchite pseudo-membraneuse ou d'œdème des replis aryéno-épiglottiques, on intubera tous les enfants pris d'une dyspnée menaçante. On aura sous la main tous les instruments nécessaires à la trachéotomie, qui sera pratiquée ensuite si la dyspnée ne cédait pas aussitôt. On fera exercer une surveillance attentive sur le malade, afin qu'on prévienne le médecin en cas de quelque accident ; le médecin ne devra pas trop s'éloigner de l'intubé. M. Bokai a montré que des membranes volumineuses avaient pu passer dans le tube et être expulsées, l'obstruction est donc rarement à redouter. L'opinion de MM. Lebreton et Magdeleine, qui disent « que le tubage restera toujours un procédé d'hôpital et ne pourra jamais être utilisé en ville qu'avec le concours permanent d'un médecin habitué à l'opération », nous semble exagérée, et nous pensons, avec M. Demetrio Galatti, que si « le plus beau devoir de la science médicale est de trouver des moyens d'une simplicité telle, qu'au milieu des circonstances les plus défavorables, ils puissent être utiles entre les mains de chaque médecin, même loin des grands centres médicaux : l'intubation est souvent un de ces moyens. »

On pourrait faire une trachéotomie secondaire, si le tubage n'amenait aucun soulagement et si les fausses membranes siégeaient profondément dans la trachée ; mais la trachéotomie dans ces conditions ne réussit pas d'ordinaire, et, quand elle a

amené la guérison, rien ne prouve que le tubage prolongé n'eût pas eu le même succès.

Nous ne possédons qu'une observation de tubage avec la sérothérapie, c'est celle-ci :

C. Marie-Louise, 2 ans et demi, de Montpellier, entre à l'hôpital Suburbain, le 22 octobre 1894, dans le service de M. le professeur Carrieu, contagieux, pavillon n° 1.

Antécédents héréditaires. — Grand'père maternel, mort il y a 13 ans, d'une hernie; grand'mère, en vie, rhumatisante; oncle maternel et grand'père paternel en bonne santé; grand'mère paternelle, morte il y a 25 ans, de variole; père et mère bien portants. Un oncle, du côté de son père, est mort d'entérite.

Antécédents personnels. — Néant. Rhume léger l'hiver dernier. Dans le quartier il y a eu dans l'année de nombreux cas de croups.

Maladie actuelle. — Le 1^{er} octobre, toux légère, persistant vingt jours.

20. Un médecin, appelé pour cette toux, ne constate rien de particulier.

22. Le D^r Guibal, remarque au fond de la gorge des fausses membranes et, des accès de dyspnée s'étant déclarés, envoie la malade à l'hôpital, le soir à 6 heures.

A ce moment, la face est congestionnée, la respiration difficile: silence de quelques secondes entre l'inspiration et l'expiration, l'inspiration débute par un sifflement laryngé intense et est très courte.

Tirage sus et sous-sternal, toux presque continue, pénible, par quintes brèves, quelques rares fausses membranes rejetées.

P. 130, petit, dépressible. R. 36, Temp. rectale 39°.

On injecte 15 centim. cubes de sérum de Roux.

La gorge est couverte de fausses membranes grisâtres. On a fait la veille un badigeonnage au phénol sulforiciné, on la nettoie avec un pinceau imbibé de phénosalyl.

Après l'injection, agitation, toux fréquente, assoupissement interrompu par les quintes de toux. La voix est éteinte : cet état dure toute la nuit.

Potion avec 1 gram. de caféine et 1 gram. de benzoate.

23. Au matin, R. 32, P. 128, Temp. rectale 38°.6.

A 9 heures, injection de 15 centim. cubes de sérum de Roux, légère amélioration, moins d'abattement, la toux paraît plus humide, les fausses membranes se détachent mieux.

A 1 heure de l'après-midi, l'agitation augmente, l'enfant bondit sur son lit, le tirage est très fort, la respiration embarrassée.

A 3 heures, accès de suffocation durant une demi-heure. A 7 heures, 2° accès plus intense, on se décide à faire l'intubation devant l'asphyxie menaçante.

Temp. 38°.9, P. 140, R. 38.

Syncope pendant l'introduction du tube, la respiration se fait mieux, le pouls est plus fort. L'enfant veut arracher le tube, on lui attache les mains ; l'agitation continue la nuit, chaque fois qu'elle prend quelque chose, elle se débat et est prise de quintes de toux. A 2 heures du matin, elle a retiré le tube, la respiration se fait bien quand même.

Mercredi 24, Matin, Temp. 38°, l'enfant semble mieux, beaucoup de fausses membranes dans la gorge, toux moins rauque, plus humide, moins d'agitation, voix toujours éteinte. R. 34, P. 115.

L'amélioration persiste tout le jour, le soir toux fréquente, on donne du sirop de Tolu, elle dort une partie de la nuit.

Temp. 36°.2, R. 32, P. 90.

Jeudi 25, Temp. 37°.3 R. 28, P. 108.

La respiration est beaucoup plus libre, la voix est un peu moins éteinte, toux moins rauque, plus grasse, aspect meilleur.

Soir, Temp. 37°.5, R. 38, P. 110.

Un peu de paralysie du voile du palais. Fausses membranes plus minces.

Vendredi 26. Les fausses membranes minces se détachent facilement, l'enfant a été plus agitée dans la nuit.

Temp. 39°.3, R. 24, P. 104.

A 1 heure et demie du soir, injection de 10 centim. cubes de sérum.

Samedi 27, Matin, Temp. 37°.2, P. 104, R. 26.

Membranes de plus en plus minces, toux grasse, voix distincte, tirage presque disparu, bronchite légère.

Injection de 5 centim. cubes.

Temp. 37°.2, P. 104, R. 24.

Nuit bonne, l'enfant dort bien.

Dimanche 28, Temp. 37°.1, R. 26, P. 110.

Etat toujours meilleur, la voix revient, la toux est diminuée, les membranes sont très minces. Potage, biscuit.

Soir, Temp. 37°.3, R. 28, P. 115.

Paralysie du voile du palais presque disparue.

Lundi 29, Nuit bonne, fausses membranes en toiles d'araignée, toux grasse, rare. Œuf, bouillon:

Matin, Temp. 36°.7, R. 26, P. 108.

La malade se lève un peu dans l'après-midi.

Soir Temp. 37°, R. 30, P. 118.

Mardi 30, nuit bonne, fausses membranes presque disparues.

Temp. 37°.5, R. 28, P. 110.

L'enfant se lève trois ou quatre heures. Le soir, un peu d'agitation.

Temp. 37°.4, P. 136, R. 34.

Mercredi 31, Temp. 37°.7, R. 30, P. 132. Un peu d'agitation due à la fatigue d'hier. Voix bonne, toux presque nulle.

Soir, Temp. 38°, R. 34, P. 138.

Un peu d'urine recueillie donne des traces d'albumine.

Jeudi 1^{er} novembre, nuit excellente.

Matin, Temp. 36°.4, R. 28, P. 115.

Soir, Temp. 37°.6, R. 24, P. 110.

Vendredi 2, nuit bonne. Temp. 37°.7, R. 24, P. 90. L'enfant sort guérie.

L'examen bactériologique a montré le bacille de Klebs associé au streptocoque.

Traitement local. — Il a conservé l'importance que lui ont donnée les travaux de Roux et Yersin. Les récentes communications de Netter, Catrin, Sevestre sur la persistance du bacille de Löffler, jusqu'à quinze jours après la guérison, dans la bouche des enfants (*Société Méd. des Hôp.*, 8 et 15 février 1895), confirmées par les recherches de MM. Sevestre et Méry (*Revue mensuelle des maladies de l'Enfance*, mars 1895), qui ont trouvé le bacille jusqu'à un mois après, rendent nécessaire le traitement local.

A l'hôpital Suburbain, M. le professeur Carrieu fait pratiquer 2 ou 3 lavages par jour avec de l'eau additionnée de 50 gram. par litre de liqueur de Labarraque ou avec de l'eau simplement boriquée. M. Roux a constaté l'intolérance pour l'acide phénique et le sublimé des enfants traités par le sérum : « Il y a bien assez de la toxine dans le corps, n'en introduisons pas d'autres ». Avant de rendre les enfants à leur famille, on fait un examen bactériologique des mucosités de la gorge.

On peut employer comme collutoire le mélange conseillé par M. Roux :

Camphre	} <i>àà</i> p. e.
Menthol	

Portés à viscosité dans un mortier, et les attouchements à la glycérine salicylée à 5 %.

Le phénol sulfuriciné, dans la proportion de 10 p. 40 de sulfo-

ricinate de soude, avait donné de bons résultats à la Clinique de Montpellier, avant la sérothérapie; on ne l'emploie plus depuis.

M. Roux, chez les trachéotomisés, conseille de verser dans la canule 1 centim. cube par jour d'huile mentholée à 4 %.

Inutile de dire que le traitement général ne sera pas négligé ; alimentation convenable, boissons alcooliques, perchlorure de fer X gouttes par jour dans du lait, et que les complications cardiaques et pulmonaires recevront les soins qu'elles comportent.

CHAPITRE VII

Résultats généraux, valeur de la méthode.

Nous donnerons d'abord les statistiques étrangères, puis les statistiques françaises des injections thérapeutiques, en terminant par les résultats en ce qui concerne l'immunisation.

Allemagne. — M. Schubert, Hôpital Elisabeth : Berlin, 34 cas traités, du 5 février au 4 mai 1895, avec le sérum de Behring, mortalité 18 %.

M. Canon, hôpital Moabit, Berlin: 15 cas, sérum Behring, mortalité 20 %; avant le sérum elle était de 25 %.

M. Kossel, Institut des maladies infectieuses : 233 cas, mortalité 23 %.

M. Körte, hôpital Urban : 121 cas jusqu'au 27 octobre, mortalité 33 %.

De juin 1890 à décembre 1893 pour 1,160 enfants, elle avait été de 45 %; abaissement de 25 % par le sérum.

M. H. Aronson, sur 255 cas traités par son antitoxine, recueillis dans divers hôpitaux, a une mortalité de 12 %.

Bokaï : 35 cas, mortalité 14 %, sérum Behring.

Rumpf de Hambourg, 8 %.

Seitz, (de Constance), n'a eu qu'un décès sur 27 cas traités par le sérum d'Aronson et celui de Behring; Mosler, 2 décès sur 30 cas; Hilbert de Königsberg, 11 cas, tous guéris. Dans les cinq dernières années, sur 229 cas, la mortalité était de 22,7 %.

Hager, aucun décès, sur 24 injectés.

Ces données sont complétées par celles qu'on a communiquées au Congrès de Munich :

M. Heubner, sur 1,332 cas avant le sérum, en 1894, avait constaté à Berlin 517 décès; mortalité 39 %. Depuis le sérum, sur 1,390 cas, la mortalité a été de 21 %.

M. Baginsky, à l'Hôpital Frédéric, du 15 mars 1894 au 15 mars 1895, a soigné 525 diphtériques, avec le sérum d'Aronson, puis avec celui de Behring, mortalité inférieure à 15,81 %; elle avait été en août et septembre où le sérum fit défaut, de 52 % et les quatre années précédentes, de 50 %, 33 %, 36 %, 42 %.

M. Ranke, à l'Hospice des Enfants, a eu 130 cas; mortalité 22,4 %, dont 6 non traités par le sérum, avec 1 décès.

M. Méring, de Halle : 74 cas, 4 décès, mortalité 5 %, elle avait été de 28 % les années précédentes.

M. Norden, de Francfort-sur-le-Mein : 81 cas, 23 % de décès, il y avait autrefois 45 %.

M. Viderhofer, de Vienne : 300 cas, mortalité 20,3 %.

M. Rauchfuss, de Saint-Petersbourg, a vu, grâce au sérum, la mortalité tomber de 55 % à 34 %.

En Angleterre, M. Campbell Wite (*Médical Record*, 17 nov. 1894), obtenait 15 guérisons sur 20 malades; M. G. Sims Woodhead (*The Lancet*, 15 décembre 1894) avait, sur 70 cas, 10 % de décès seulement; M. Washbourn, sur 72 cas, 50 guérisons (Société clinique de Londres, 14 décembre 1894).

Les médecins italiens, Mya et Massei entre autres, donnent des statistiques basées sur un trop petit nombre de cas.

M. Morax, à la Réunion générale des Médecins suisses (Lausanne, 4 mai 1895), arrive aux résultats suivants, pour le canton de Vaud : 85 cas, 14 décès, mortalité 16,4 %.

Or, en 1894, sur 404 cas, il y eut 148 décès, mortalité 37 %; en 1893, sur 166 cas, il y eut 107 décès, mortalité 64 %.

Arrivons aux statistiques françaises :

Voici d'abord celle de M. Roux :

Elle porte sur 448 enfants, entrés aux Enfants Malades (Pavillon des diphthériques), du 1^{er} février au 24 juillet 1894, avec 109 décès, soit 24,5 %, alors que le pourcentage était en moyenne, de 1890 à 1893, de 51,71.

Pendant le même espace de temps, sur 520 enfants entrés à Trousseau et non soumis aux injections du sérum, il en mourait 316, soit le 60 %.

Les croupes opérés donnaient en moyenne, avant la sérothérapie, une mortalité de 73,19 % ; de février à juillet 1894, la mortalité n'a été que de 49 %. Elle s'élevait à Trousseau, pendant le même temps à, 86 %.

Mais, des 448 malades, 128 avaient des angines pseudo-membraneuses sans bacilles de Löffler, et 20 sont morts, à peine arrivés à l'hôpital. Restent 300 avec 78 décès, soit le 26 %.

Dans le même hôpital, MM. Martin et Chaillou, dans leurs études antérieures, avaient constaté une mortalité de 50 %.

Nous renvoyons pour les détails du pourcentage des angines et des croupes purs et associés, au travail de MM. Roux, Martin et Chaillou.

M. Le Gendre (Soc. Méd. des Hôpitaux, 14 décembre 1894) a traité 18 cas, dont 2 en ville, avec 2 décès, soit le 11,1 %.

M. Rabot (de Lyon) a injecté le sérum de Behring dans 47 cas, avec 37 % de mortalité ; elle était de 50 % en 1893.

M. Perregaux, dans sa thèse, donne la statistique de 249 malades, du service de M. Moizard :

Sur ces 249 malades, 212 ont guéri, mortalité globale 14,85 %, qui se répartissent ainsi :

46 angines pures...	2 décès, mortalité	4,34 %.
45 angines associées.	6 décès	— 13,33 %.
102 croups purs.....	19 décès	— 18,62 %.
56 croups associés..	10 décès	— 17,85 %.

MM. Lebreton et Magdeleine (Soc. Méd. Hôp., 1^{er} février 1895) ont soigné, du 1^{er} au 25 octobre 1894, 258 diphtériques, aux Enfants Malades, avec 31 décès, soit le 12 %; 8 succombèrent vingt-quatre heures après leur entrée; mortalité rectifiée 9,2 %.

MM. Sevestre et Meslay, au même hôpital, du 1^{er} au 25 décembre 1894, ont injecté 179 enfants, dont 150 diphtériques; sur ces 150, il y a eu 135 guérisons et 15 morts, soit le 10 %; 5 décès se sont produits vingt-quatre heures après l'arrivée à l'hôpital (Soc. Méd. Hôp., 1^{er} mars 1895) :

Angines diphtériques pures..	29 cas, 1 décès, mortalité	3,44 %.
Angines à associations.. . . .	24 — 3 —	— 12,5 %.
Angines avec croup et diphté- rie pure.....	54 — 4 —	— 7,40 %.
Angines avec croups et diphté- rie associée.....	21 — 5 —	— 23,80 %.
Croup sans angine à diphtérie pure.....	13 — 2 —	— 15,38 %.
Croups sans angine à diphté- rie associée.....	9 sans décès.	
Trachéotomies.....	18 — 7 —	— 38,88 %.
Tubés.....	9 — 2 —	— 22,22 %.
Tubés puis trachéotomisés...	4 — sans décès.	

A Montpellier, il y a eu 13 cas, dont 2 décès; l'un, à la suite d'une broncho-pneumonie, contractée après la guérison de la diphtérie, l'autre par suite d'injection trop tardive.

La dernière statistique que nous connaissions est celle de M. L. d'Astros, de Marseille, communiquée par M. Hutinel, à la Société Médicale des Hôpitaux, le 19 avril 1895.

Hôpital de la Conception de Marseille :

96 enfants, dont 73 diphtériques.

Des 23 non diphtériques : 15 angines guéries et 8 croups avec un décès.

Les 73 diphtériques comprennent :

Angines sans croup : 34 dont 26 guéries, mortalité 23.5 %

Croups avec ou sans angine : 38 dont 25 guéris, mortalité 34 %.

1 conjonctivite diphtérique, guérie.

Ensemble des croups : mortalité avant le sérum 89 %.

Depuis le sérum, 30 %; 34 % pour les diphtériques seuls.

Monti, le 8 février 1895, à la Société impéριο-royale des médecins de Vienne, sur 3,888 cas, provenant de tous pays, citait 716 décès, soit 18.4 %, ainsi répartis :

Hollande 7 %, France 13 %, Allemagne, Autriche-Hongrie, Italie 14 %, Angleterre 23 %, Berlin 17 %, Vienne 22 %.

Enfin M. H. Biggs (New-York, séance du 4 avril, Académie de Médecine), a dit avoir observé, dans les trois premiers mois de 1895, une mortalité de 24 % en ville et de 47.3 %, au Willard Parker Hospital.

Passons maintenant sommairement en revue les résultats publiés relatifs à l'immunisation des enfants exposés à la diphtérie.

Aronson (communication au Congrès de Buda-Pest) a injecté 1 centim. cube de son antitoxine dans un but préventif ; il a eu seulement 2 cas de diphtérie légère.

Baginsky, sur 72 enfants, inoculés dans les mêmes conditions, n'a constaté que 8 cas de diphtérie bénigne (cité par O. Katz in *Berlin. Klin. Woch.*, 1894, n° 29).

Beumer, sur 14 cas, n'a pas eu de contagion.

Schüler, dans 53 cas, dans une école où sévissait la diphtérie, ne l'a vue se déclarer qu'une fois, et encore d'une façon bénigne.

Des 35 enfants de Hager, 3 ont été pris légèrement.

P. Hilbert, à la polyclinique de Königsberg, a fait 64 injections prophylactiques dans des familles de diphtériques; les quelques-uns qui ont été atteints ont guéri.

M. Roux a eu un succès complet dans les 128 angines non diphtériques qu'il injecta et qui étaient en contact avec des diphtériques.

Le Dr S. Bernheim, de Paris, dans 28 cas, n'a pas eu de malade; M. Moizard et M. Rabot également.

Lorsque la diphtérie évolue après immunisation, elle peut éclater le jour même (11 cas, d'après M. Gillet); du 2^e au 3^e jour (12 cas); du 4^e au 6^e (8 cas); du 7^e au 10^e (2 cas); du 11^e à un mois (7 cas); plus d'un mois (3 cas).

Ce que l'on sait moins, c'est la durée de l'immunisation. D'après les expériences de Klemensiewicz et Escherich, cités par M. Lépine et Abel de Greifswald, le pouvoir antitoxique du sérum d'enfant diphtérique, qui n'apparaît qu'entre le 8^e et le 11^e jour après la guérison, se conserverait pendant quelques mois. Il ne semble pas en être ainsi; MM. Moizard et Aronson ont publié des cas de contagion après 3 semaines, il sera donc prudent de renouveler, au bout de ce temps, la dose préventive.

Nous ne saurions passer sous silence les récurrences de diphtérie après le traitement par le sérum.

Le Dr Carl Gaebel, assistant du professeur Schede, à Hambourg, en a relaté 2 cas: dans le premier, il s'agit d'un enfant de 2 ans, traité par le sérum de Behring n°3, il y eut récurrence 40 jours après; dans le second cas, la récurrence survint 28 jours après. Le diagnostic bactériologique avait été fait chaque fois (*Deutsch. med. Woch.*, 13 janvier 1895).

M. Perregaux en rapporte une observation précise:

Enfant de 2 ans et demi, entré le 8 octobre à Trousseau pour un croup reconnu diphtérique, et sorti guéri le 14 octobre après 2 injections, de 20 centim. cubes et de 10 centim. cubes chacune

de sérum de Roux. Le 9^e novembre, cet enfant rentre de nouveau pour un croup diphtérique pur, reçoit 3 piqûres de 20 centim. cubes, 10 centim. cubes et 5 centim. cubes et sort guéri définitivement le 22 novembre.

La méthode est donc aujourd'hui jugée, et les objections soulevées contre elle, en Allemagne, par Golstein et Schleich et en Autriche, ne méritent pas discussion. En présence de l'abaissement sensible de la mortalité dans une maladie aussi meurtrière que la diphtérie, les noms de Behring et de Roux doivent être proclamés bien haut.

CONCLUSIONS

Les conclusions suivantes se dégagent de notre travail :

I. — La méthode, précisée par M. Roux, modifie rapidement l'état général et l'état local des diphtériques.

II. — Les accidents auxquels elle donne lieu sont, dans la plupart des cas, sans gravité.

III. — Le traitement local conserve son importance, et le tubage est l'intervention de choix dans les croupes.

IV. — Les résultats fournis par les statistiques dans les divers pays consacrent définitivement la valeur du nouveau traitement.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE PREMIER

- A.-J. RODET. — L'atténuation des virus (Revue de Médecine, 1887 et 1888).
- CHAUVEAU. — Sur le mécanisme de l'immunité (Compt. rend. Académie des Sciences, tom. CVI, 6 février 1888).
- BOULAY. — Mécanisme et théories de l'immunité (Revue générale. Gazette des Hôpitaux, 1889, n° 8).
- GABRITCHEVSKY. — Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes (Annales de l'Institut Pasteur, Juin 1890, n. 6).
- ARLOING. — Les virus, 1891.
- CHARCOT, BOUCHARD et BRISSAUD. — Traité de Médecine, tom. I.
- GAMALEIA. — Les poisons bactériens (Bibliothèque Charcot-Debove 1892).
- CH. BOUCHARD. — Les microbes pathogènes, 1892.
- E. METSCHNIKOFF. — Immunité dans les maladies infectieuses (Semaine Médicale, Novembre 1892, pag. 469).
- CHARRIN et ROGER. — Atténuation des microbes dans l'organisme (Semaine Médicale, 1892, pag. 493-96).
- C.-A. PEKELHARING. — La propriété bactéricide du sang (Semaine Médicale 1892, pag. 503).
- CHARRIN et ROGER. — (Comptes rendus à la Société de Biologie, 1892, pag. 620).
- MASSART. — Chimiotaxisme des leucocytes et Immunité (Ann. de l'Institut Pasteur, 1892, pag. 321).
- CHARRIN. — Les défenses de l'organisme contre l'infection (Semaine Médicale, 1892, pag. 493).
- E. METSCHNIKOFF. — Remarques sur le rôle des humeurs dans l'immunité (Semaine Médicale, 1893, pag. 27).

- CHARRIN. — Les antitoxines et l'immunité (Semaine Médicale, 1893, pag. 85).
- E. METSCHNIKOFF. — L'état actuel de la question de l'immunité. Rapport au congrès international de Buda-Pest (Ann. instit. Pasteur, octobre 1894, n° 10).
- P. ACHALME. — Immunité dans les maladies infectieuses (Bibliothèque Charcot-Debove, 1894).
- ROUX. — Les sérums antitoxiques (Communication au congrès de Buda-Pest) Ann. Instit. Pasteur, 1894.
- GABRITCHEVSKY. — Du rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique. (Ann. de l'Institut. Pasteur, 1894, n° 10).
- CARRIEU. — (Congrès de Rome. mars-avril 1894). De l'injection de lymphé du chien dans le traitement de la tuberculose. (Semaine Médicale, pag. 463).
- BERTIN. — Sérothérapie (Journal des Praticiens, 4 mai 1895).
- CHARRIN. — Les fonctions antitoxiques (Semaine Médicale, 6 avril 1895).
- G. POUCHET. — La sérothérapie dans ses rapports avec la Pharmacologie. Leçon d'ouverture du cours de Pharmacologie (Annales d'hygiène publique et de médecine légale, n° 1, janvier 1895).
- S. BERNHEIM. — Immunisation et sérumthérapie, 1895.
- CH. RICHEL. — Physiologie. Travaux du laboratoire. Sérothérapie, 1895.

CHAPITRE II

- LADISLAS DE BELINA (d'Heidelberg). — De la transfusion du sang au point de vue physiologique et médical (Archives de Physiologie, 1870).
- CH. RICHEL et J. HÉRICOURT. — De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère (Semaine Médicale, 1888, pag. 427).
- BERTIN et PICQ. — De la transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose, 1890 (Extrait de la Gazette médicale de Nantes). — De l'injection de sang de chèvre comme traitement de la tuberculose, Nantes, 1891.
- LÉPINE. — Sur l'application à l'homme de la méthode de traitement de MM. J. Héricourt et Ch. Richet (Semaine Médicale, 1891, pag. 21). — De la transfusion intra-veineuse de sérum (Semaine Médicale, 1891, pag. 69).
- BERTIN et PICQ. — Du traitement de la tuberculose et de la morve expérimentale. Hémathérapie, Nantes, 1891.

- BERTIN. — De la valeur thérapeutique des injections de sérum. Nantes, 1892.
- P. FOA et E. SCABIA. — Sulla immunità et sulla terapia della pneumonite (Gazetta medica di Torino, n^{os} 13, 14 et 15, 1892), analysé dans les Archives de médecine expérimentale par M. Mosny.
- E. MOSNY. — Recherches expérimentales sur la vaccination contre l'infection pneumonique et sur sa guérison (Arch. méd. expériment. 1892).
- L. FOURNIER et GILBERT. — Essais de sérothérapie dans la syphilis (Semaine Médicale, 27 avril 1895).

CHAPITRE III

- ROUX et YERSIN. — Etude sur la diphtérie : 1^{er} mémoire. Ann. instit. Pasteur, 1888, pag. 629 ; 2^e mémoire, 1889, pag. 273 ; 3^e mémoire 1890, pag. 385.
- R. WURTZ et H. BOURGES. — Recherches bactériologiques sur l'angine pseudo-diphtérique de la scarlatine (Arch. méd. expériment. 1890).
- L. BRIEGER et C. FRANKEL. — Recherches sur les poisons diphtériques et expériences pour conférer l'immunité contre cette maladie (Berlin. Klin. Woch., 3 décembre 1890).
- BEHRING. — Ueber die Diphterie-Immunität bei Thieren (Deutsch. medic. Wochens., 1890, n^o 50).
- BEHRING et KITASATO. — Ueber das Zustandekommen der Diphterie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren (Deutsch. med. Woch., 1890, n^o 49).
- H. BOURGES. — La Diphtérie (Bibliothèque Charcot-Debove, 1892).
- ZIMMER. — Ueber die Diphterie-Immunität bei Thieren (Deutsch. med. Woch., 1893, n^o 16).
- BEHRING. — Die Blutserumtherapie bei Diphterie und Tetanus (Zeitschr. f. Hyg., 1892).
- H. ARONSON. — Immunité contre la diphtérie conférée à des lapins par injection de sérum de chiens rendus réfractaires à la même maladie (Berlin. Klin. Woch., 1892, 23 janvier).
- E. GUINCHET. — Contribution à l'étude de la toxine du bacille de la diphtérie (Arch. méd. Expériment., 1892).

- OUCHINSKY. — Recherches sur la nature des poisons de la Diphtérie (Arch. méd. Expériment., 1892).
- KOSSEL. — Ueber die Behandlung Diphteriekranker Kinder mit Diphterieheilserum (Deutsch. med. Woch., n° 17, 1893).
- BEHRING et BOER. — Zur Behandlung Diphteriekranker Menschen mit Diphterieheilserum (Deutsch. med. Woch., 1893, n° 17, 18, 23).
- KOUDREVEZKY. — Recherches expérimentales sur l'immunisation contre la diphtérie (Archiv. méd. Expériment., 1894.)
- DUCAMP. — Le traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique d'après la communication du Dr Roux (Montp. méd., 6 octobre 1894).
- A. CHAILLOU et L. MARTIN. — Étude clinique et bactériologique sur la diphtérie (Ann. instit. Pasteur, 1894, n° 7).
- P. BOULLOCHE. — Les angines à fausses membranes (Bibliothèque Charcot-Debove).
- CARRIEU. — Traitement de la diphtérie par la méthode de MM. Roux, Martin et Chaillou (Montp. méd., 27 octobre 1894).
- BERTIN. — Traitement de la diphtérie par le sérum de cheval non immunisé. Nantes 1895.

CHAPITRE IV.

- THOINOT et MASSELIN. — Précis de Microbie, 1893.
- E. ROUX et L. MARTIN. — Contribution à l'étude de la diphtérie (sérum-thérapie. Annales de l'institut Pasteur, septembre 1894).
- ROUX, MARTIN et CHAILLOU. — Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique (Communication au Congrès de Budapest, Annales de l'institut Pasteur, 1894, pag. 640).
- L. MARTIN. — Diagnostic bactériologique de la diphtérie et traitement de cette maladie par le sérum antitoxique (Conférence faite à l'Institut Pasteur le 14 octobre 1894. Bulletin médical, 17 octobre 1894).
- G. PERREGAUX. — Étude sur 249 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique à l'hôpital Trousseau. Thèse de Paris, janvier 1895.

CHAPITRE V.

- LYONNET. — Lyon médical 1891. Des complications articulaires et péri-articulaires dans la diphtérie.
- MUSSY. — Erythèmes infectieux, thèse de Paris. 1892.
- BERNARBEIG. — Complications articulaires de la diphtérie, thèse de Paris, 1894.
- GILLET. — La pratique de la sérothérapie, 1895.
- Revue mensuelle des maladies de l'enfance, septembre, octobre, novembre et décembre 1894; janvier, juin 1895.
- Bulletins de la Société médicale des hôpitaux, 1895.
- Semaine médicale 1894-1895.

CHAPITRE VI.

- De l'intubation dans la clientèle par DEMETRIO GALATTI, médecin des enfants à Vienne, traduit de l'allemand in Lyon médical, 1894, n° 38, pag. 97.
- BONAIN (de Brest). — Intubation du larynx dans le croup par la méthode d'O'Dwyer (Sem. méd., 1894, pag. 437). — Du traitement de la sténose laryngée dans le croup et spécialement de l'intubation (Bulletin médical, 1895, pag. 361).
- G. LYON. — Traité élémentaire de clinique thérapeutique, 1895.
- R. MESLAY et J. VANVERTS. — Intubation du larynx dans le croup (Revue mensuelle des maladies de l'enfance, mars 1895).
- A. CHAILLOU, — La sérum-thérapie et le tubage du larynx dans les croups diphtériques, thèse de Paris, 19 mars 1895.
- G.-D. TSAKIRIS. — Sur un nouveau procédé pour l'intubation du larynx (Gazette des Hôpitaux, 14 mai 1895).

CHAPITRE VII.

- RABOT. — Prélude de la sérothérapie à Lyon (Lyon médical, 1894, pag. 527).
- MOIZARD et PERREGAUX. — 231 cas de diphtérie traités par le sérum antitoxique (Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 7 décembre 1894).

LE GENDRE, LEBRETON, SEVESTRE. — (Sem. méd., 1894, pag. 568-569).

LE GENDRE. — (Sem. méd., pag. 508).

ACADÉMIE DE MÉDECINE, séance du 16 octobre 1894. Rapport de
M. Strauss.

SEMAINE MÉDICALE, 1894, pag. 561-570 et 578. Société de Médecine
berlinoise.

LÉPINE. — La sérothérapie de la diphtérie (Sem. méd., 1894, pag. 573).

TH. ESCHERICH. — Diphtérie, croup, sérumthérapie (Analysé in Sem.
méd., 1895).

ARLOING. — La sérumthérapie à Lyon (Lyon médical. 10 février 1895).

LEBRETON et MAGDELEINE. — Bulletins de la Société médicale des Hôpi-
taux de Paris, id., 1^{er} février 1895.

SEVESTRE et MESLAY, — id., 1^{er} mars 1895.

KLEMENSIEWICZ et ESCHENET. — Immunisation contre la diphtérie (Cent.
für Bakt., 1894).

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 6 juin 1895.

Le Recteur,

A. GÉRARD.

Vu et approuvé :

Montpellier, le 6 juin 1895.

Le Doyen,

A. MAIRET.

SERMENT.

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
